

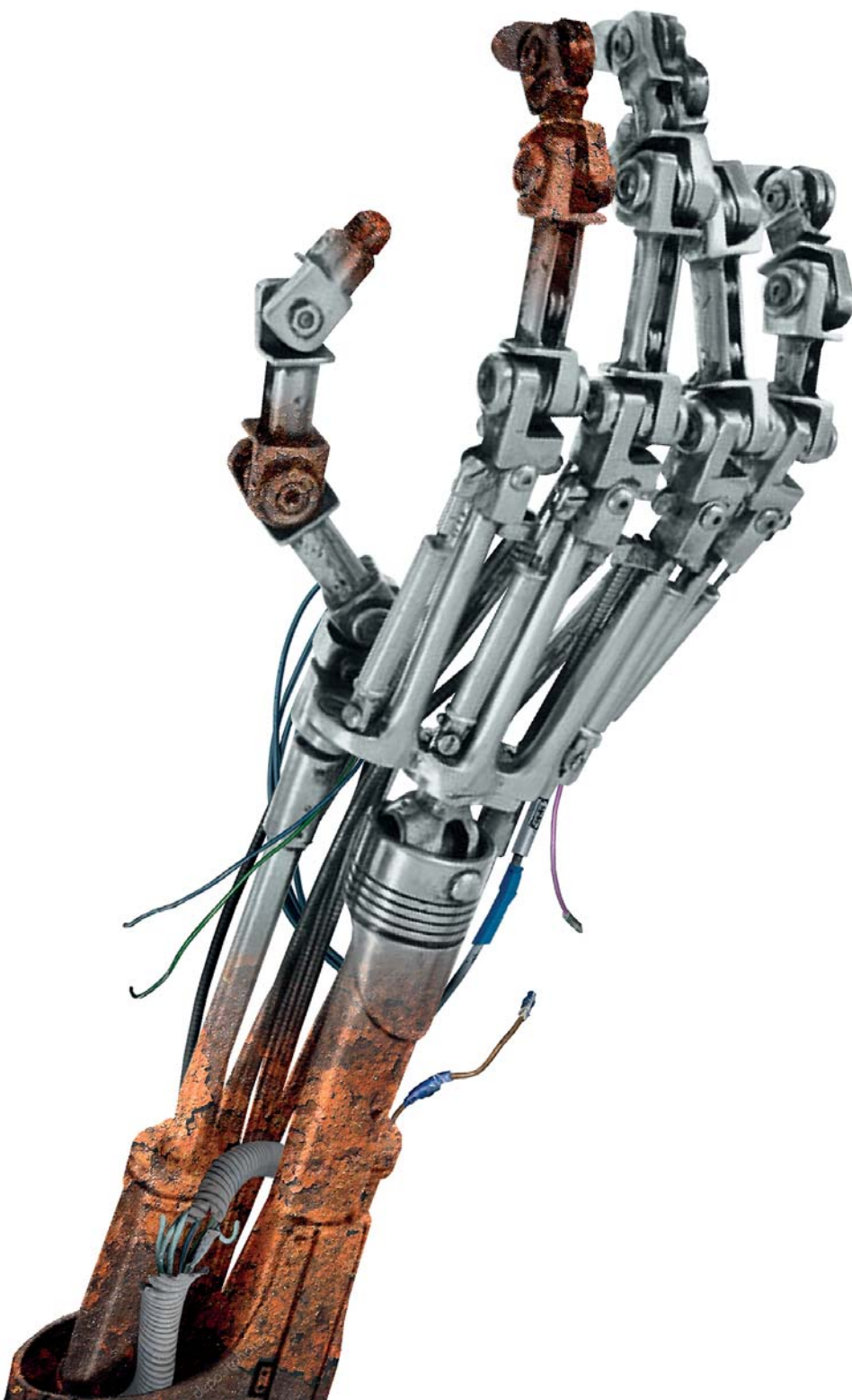


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 8

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакторы: Ксения Кириллова,
Ирина Филиппова Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, 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 на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 июня 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям 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 Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



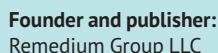
Перечень тематических выпусков журнала

№1	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



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

Neurology/ Rheumatology



Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.

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

Editorial team: Ksenia Kirillova,
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko,
Natalya Shpynova

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru


Bakuninskaya St, 71/10,
Moscow, 105082, Russia

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

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

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine

The Issue was sent to the printer on June 30, 2020.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC 

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 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.

DOAJ DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

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

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Семилгазов 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Editor in Chief of the Journal:**

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial review board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Новости. Открытия и события	8
Цереброваскулярные заболевания	
В.В. Захаров, Н.В. Вахнина, А.Г. Гоголева, С.К. Межмидинова Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга	10
Н.В. Пизова, Н.А. Пизов, О.А. Скачкова, М.А. Соколов, И.А. Измайлов, Р.Б. Тарамакин Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь	20
А.Н. Боголепова Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью	29
В.А. Парфенов Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга»	39
Терапия боли	
В.А. Парфенов, Е.В. Парфенова Вопросы терапии хронической неспецифической люмбалгии	46
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, М.В. Путилина, Л.А. Майорова, В.А. Семенов О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов	54
Н.В. Пизова Боль в нижней части спины: что должен знать врач?	65
Когнитивные нарушения	
О.Д. Остроумова, Т.М. Остроумова, К.К. Дзамихов Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина	72
Нейродегенеративные заболевания	
А.С. Панова, Д.С. Дергачёв, М.А. Суботялов, В.Д. Дергачёв Обзор терапевтического потенциала <i>Mucuna pruriens</i> L. при болезни Паркинсона	82
Демиелинизирующие заболевания	
Н.Ю. Лащ Моноклональные антитела в терапии рассеянного склероза: от клинических исследований к практическому применению	88
Практика	
Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов, Ф.И. Девликамова, Б.Э. Губеев Лечение цервикогенной головной боли с применением многокомпонентного биорегуляционного препарата	95
Ревматология	
В.И. Мазуров, И.Б. Беяева, Р.Р. Самигуллина, А.Л. Чудинов, А.М. Дадалова Патогенетическая значимость применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6-α (тоцилизумаб) в терапии иммуновоспалительных заболеваний	102
И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко Многолетний опыт применения комбинации глюкозамина и хондроитина в клинической практике	113
О.В. Добровольская, А.О. Ефремова, Н.В. Демин, Н.В. Торопцова Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями	120
Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, А.М. Лиля Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов	128
Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, Г.М. Тарасова COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко	135
В.В. Цурко, М.А. Громова, Н.В. Малышева Междисциплинарный подход к ведению пациентов с хронической подагрой	144

Content

News, discoveries and events8

Cerebrovascular diseases

V.V. Zakharov, N.V. Vakhnina, A.G. Gogoleva, S.K. Mezhmidinova
 Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia10

N.V. Pizova, N.A. Pizov, O.A. Skachkova, M.A. Sokolov, I.A. Izmaylov, R.B. Taramakin
 Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease20

A.N. Bogolepova
 Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency29

V.A. Parfenov
 Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia39

Pain therapy

V.A. Parfenov, E.V. Parfenova
 Issues of therapy of chronic non-specific lumbodinia46

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, M.V. Putilina, L.A. Maiorova, V.A. Semenov
 On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment
 of peripheral pain syndromes54

N.V. Pizova
 Low back pain: what should a doctor know?65

Cognitive impairment

O.D. Ostroumova, T.M. Ostroumova, K.K. Dзамikhov
 Arterial hypertension and cognitive impairment: multimodal approach for patient care and nicergoline use72

Neurodegenerative diseases

A.S. Panova, D.S. Dergachev, M.A. Subotyalov, V.D. Dergachev
 Review of *Mucuna pruriens* L. therapeutic potential for Parkinson's disease82

Demyelinating diseases

N.Yu. Lashch
 From clinical research to practical application: stopping the activity and progression of multiple sclerosis
 means giving hope to the patient.88

Practice

D.Kh. Khaibullina, Y.N. Maksimov, F.I. Devlikamova, B.Eh. Gubeev
 Treatment of cervicogenic headache with application of multicomponent bioregulation drug95

Rheumatology

V.I. Mazurov, I.B. Belyaeva, R.R. Samigullina, A.L. Chudinov, A.M. Dadalova
 Pathogenetic significance of the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6-α receptor (tocilizumab)
 in the treatment of immuno-inflammatory diseases102

I.S. Dydykina, P.S. Kovalenko, A.A. Kovalenko
 Many years of experience in using a combination of glucosamine and chondroitin in clinical practice113

O.V. Dobrovolskaya, A.O. Efremova, N.V. Demin, N.V. Toroptsova
 Bone mineral density and fracture risk in patients with rheumatic diseases120

N.V. Chichasova, G.R. Imametdinova, A.M. Lila
 Safe therapy of osteoarthritis: place of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs128

B.S. Belov, N.V. Muravyeva, G.M. Tarasova
 COVID-19 and Rheumatology: so far, so close135

V.V. Tsurko, M.A. Gromova, N.V. Malysheva
 Interdisciplinary approach to the management of patients with chronic gout144

Диагностика и лечение хронической ишемии ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.В. Захаров✉, ORCID: 0000-0002-8447-3264, e-mail: zakharovenator@gmail.com

Н.В. Вахнина, ORCID: 0000-0002-0834-4030, e-mail: nvakhnina71@mail.ru

А.Г. Гоголева, ORCID: 0000-0003-3819-128X, e-mail: gogoleva_alexandra@mail.ru

С.К. Межмидинова, ORCID: 0000-0003-0313-9131, e-mail: susanna.crimean13@gmail.com

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

Резюме

В 2017 г. в РФ с диагнозом «Другие цереброваскулярные заболевания» было зарегистрировано 5 560 пациентов на каждые 100 000 взрослого населения. Обычно подобным образом кодируется хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), что делает этот диагноз самым распространенным в отечественной неврологической практике. Однако диагностические критерии ХИГМ четко не определены и нуждаются в дальнейшем уточнении. Данные последних исследований свидетельствуют, что самым надежным клиническим признаком ХИГМ являются когнитивные расстройства. Они появляются раньше других симптомов заболевания и коррелируют с выраженностью сосудистого поражения головного мозга. В типичных случаях когнитивные нарушения носят подкорковый характер с преобладанием нарушений внимания, снижением темпа произвольной деятельности, управляющей функции, зрительно-пространственного праксиса и гнозиса при относительной сохранности памяти. Однако клиническая диагностика ХИГМ может быть только предположительной. Для верификации диагноза следует использовать МРТ головного мозга или другие методы визуализации. В пользу ХИГМ говорит обнаружение при нейровизуализации немы инфарктов, микрокровоизлияний или сосудистой лейкоэнцефалопатии. При лечении ХИГМ следует в первую очередь добиться максимально возможной компенсации базисного сосудистого заболевания. Помимо этого, проводится патогенетическая терапия, нацеленная на улучшение церебральной микроциркуляции, оптимизацию нейронального метаболизма, обеспечение нейропротекции. Имеется положительный опыт использования при ХИГМ дипиридамола. Он обладает антиагрегантным, вазотропным, антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. На фоне применения дипиридамола у пациентов с ХИГМ наблюдается регресс выраженности нервно-психических расстройств и улучшение самочувствия.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные нарушения, лейкоареоз, дезагреганты, дипиридамола

Для цитирования: Захаров В.В., Вахнина Н.В., Гоголева А.Г., Межмидинова С.К. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет*. 2020;(8):10–19. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-10-19.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia

Vladimir V. Zakharov, ORCID: 0000-0002-8447-3264, e-mail: zakharovenator@gmail.com

Natalia V. Vakhnina, ORCID: 0000-0002-0834-4030, e-mail: nvakhnina71@mail.ru

Aleksandra G. Gogoleva, ORCID: 0000-0003-3819-128X, e-mail: gogoleva_alexandra@mail.ru

Susanna K. Mezhdinova, ORCID: 0000-0003-0313-9131, e-mail: susanna.crimean13@gmail.com

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

Abstract

5560 patients with the diagnosis “Other cerebral vascular diseases” per 100 000 of elderly population were registered in RF in 2017. Usually this is a code for chronic brain ischemia (CBI) – the most popular diagnosis in Russian neurological practice. However, diagnostic criteria of CBI are not well defined and need to be ascertained. Recent studies show that the most reliable clinical feature of CBI could be cognitive impairment. It is developed before other clinical signs and correlate with severity of vascular brain lesions. Typically, cognitive impairment is subcortical with prominent bradyphrenia, attentional, dysexecutive and visuospatial deficit and relative sparing of memory. However clinical diagnosis of CBI could be only hypothetical. Diagnosis should be verified by MRI or other visualization technic. Diagnosis is verified if neuroimaging revealed silent strokes, microbleeds and vascular leukoencephalopathy. The most important objective of chronic brain ischemia management is the control of basic vascular disease. Besides this, pathogenetic therapy should be performed to improve cerebral microcirculation, neuronal metabolism and to provide neuroprotection. There is positive data on dipyridamole usage in chronic brain ischemia. It has desagregative, vasotropic, antioxidative and antiinflammation properties. Dypiridamole treatment in CBI patients lead to decrease of neuropsychiatric symptoms and improvement of well-being.

Keywords: chronic brain ischemia, vascular cognitive impairment, leukoareosis, desaggregants, dipyridamole

For citation: Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gogoleva A.G., Mezhdinova S.K. Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):10–19. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-10-19.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – диагноз, который в настоящее время является самым часто выставляемым в повседневной клинической практике в нашей стране. По статистическим данным, в 2017 г. в России на 100 000 взрослого населения количество пациентов с диагнозом группы МКБ «Другие цереброваскулярные заболевания» составило 5 560 [1]. Эта цифра, безусловно, отражает огромную распространенность хронической цереброваскулярной патологии среди старших возрастных групп. Поэтому актуальность проблемы хронической недостаточности мозгового кровообращения для неврологов и врачей других специальностей трудно переоценить. Однако не вызывает сомнений значительная гипердиагностика ХИГМ у пожилых лиц. Отсутствие четких формализованных диагностических критериев зачастую приводит к тому, что любые церебральные и даже периферические неврологические симптомы на фоне сердечно-сосудистых заболеваний рассматриваются как проявление ХИГМ. Поэтому представляется актуальным и важным уточнение диагностических критериев этого патологического состояния для адресного проведения специфической патогенетической терапии.

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ОСНОВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ХИГМ

Длительное время в нашей стране самым ранним проявлением хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга считались субъективные неврологические симптомы, такие как головная боль, головокружение, шум и звон в голове или ушах, повышенная утомляемость и др. Но многолетняя клиническая практика и результаты последних исследований свидетельствуют, что на самом деле указанные симптомы неспецифичны и встречаются при большом числе заболеваний, которые также широко распространены у пожилых людей. Поэтому реальное диагностическое значение субъективных неврологических симптомов, которые иногда в неврологической среде называют «жалобами церебрального характера», невелико. Так, по данным Н.В. Вахниной и соавт., полученным по результатам обследования 80 амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией (АГ), основными видами головной боли при АГ являются головная боль напряжения и мигрень, то есть те же варианты первичной головной боли, что и в популяции [2]. В работах В.А. Парфенова и М.В. Замерграда показано, что ХИГМ практически никогда не вызывает системное (вестибулярное) головокружение. В то же время авторами этих работ было установлено, что ХИГМ может быть причиной неустойчивости, которую пациенты нередко называют словом «головокружение» (так называемое «несистемное» головокружение), имея в виду пошатывание при ходьбе («ведет», «штормит» «бросает» и др.) [3, 4]. Представляется также крайне маловероятной связь шума в ушах и/или кохлеовестибулярной недостаточности с сосудистыми заболеваниями головного мозга [5].

В то же время многие работы указывают на очень раннее развитие когнитивных нарушений при ХИГМ [6–9]. Особенности анатомии и физиологии церебрального кровообращения таковы, что в наиболее неблагоприятном положении в отношении кровоснабжения находятся глубокие отделы белого вещества головного мозга и подкорковые серые узлы. Действительно, сосудистые изменения белого вещества (лейкоареоз) раньше всего появляются в глубоких отделах полушарий и перивентрикулярной зоне [10, 11]. Результатом поражения белого вещества становится дезинтеграция разных отделов коры головного мозга, что в первую очередь сказывается на темпе познавательной деятельности и концентрации внимания [12, 13]. Поэтому есть все основания считать наличие *сосудистых когнитивных нарушений* наиболее важным для диагностики и наиболее ранним признаком ХИГМ.

Сосудистые когнитивные нарушения (КН) – это нарушения когнитивных функций в результате цереброваскулярных заболеваний. Спектр сосудистых КН включает сосудистую деменцию и когнитивные нарушения, не лишаящие пациента самостоятельности (субъективные, легкие или умеренные КН). Согласно диагностическим критериям Американского общества инсульта и заболеваний сердца (American Heart Association – American Stroke Association, AHA-ASA), выделяют два основных патогенетических варианта сосудистых КН: постинсультный и подкорковый (рис. 1).

О постинсультном варианте сосудистых КН свидетельствует «четкая временная связь между сосудистым событием и развитием когнитивных расстройств». В реальной практике «четкой временной связью» считается период менее 3–6 мес. между инсультом и развитием КН. О подкорковом варианте сосудистых КН, согласно цитируемым критериям, свидетельствует наличие выраженной сосудистой подкорковой патологии и соответствие «характера и качества» когнитивных нарушений этим патологическим изменениям [14].

● **Рисунок 1.** Диагностические критерии сосудистых когнитивных нарушений. American Heart Association – American Stroke Association (AHA-ASA) [14]

● **Figure 1.** Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders. American Heart Association – American Stroke Association (AHA-ASA) [14]

1. Наличие когнитивных нарушений, наличие нейровизуализационных признаков сосудистого заболевания головного мозга и одно из следующих:

- Очевидная временная связь между манифестацией когнитивных нарушений и сосудистым событием (например, инсультом)
- Соответствие качественных особенностей и выраженности когнитивных нарушений и диффузной подкорковой цереброваскулярной патологии (например, характерной для ЦАДАСИЛ)

2. Отсутствие данных о постепенно прогрессирующих когнитивных нарушениях до или после инсульта, которые свидетельствовали бы о наличии нейродегенеративного заболевания

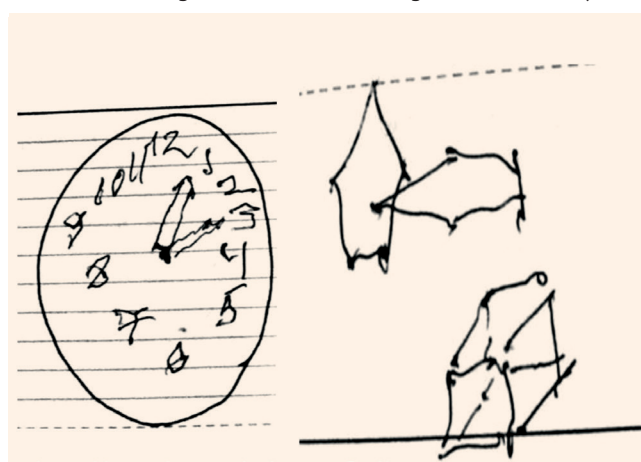
Для диагностики КН используются нейропсихологические тесты. Чаще всего неврологи, психиатры и врачи других специальностей в повседневной клинической практике используют такие методики, как тест Мини-Ког, краткий тест психического состояния (Mini-Mental State Examination) и монреальский когнитивный тест (MoCa-тест). Однако методика Мини-Ког слишком проста, а краткий тест психического состояния (Mini-Mental State Examination) включает недостаточное число проб на внимание и управляющие функции (планирование и контроль), которые чаще всего страдают на ранних стадиях ХИГМ. Поэтому в настоящее время общепринятой является рекомендация использовать монреальский когнитивный тест (MoCa). Его чувствительность уже на стадии недементных нарушений (легких и умеренных когнитивных нарушений) превышает 80% [15].

Согласно диагностическим критериям АНА-АSА, для сосудистых КН при безынсультном (подкорковом) варианте ключевое значение для верификации диагноза имеет характер, то есть определенные качественные особенности выявляемых когнитивных расстройств [14]. В отсутствие сопутствующего нейродегенеративного процесса сосудистые КН носят преимущественно подкорковый характер. При этом на первый план в нейропсихологическом статусе выходят нарушения внимания в виде снижения темпа познавательной деятельности (брадифрения) и спонтанных колебаний уровня концентрации (флюктуации). Достаточно выражена при сосудистых КН недостаточность управляющей функции (планирование и контроль). Последнее проявляется снижением интеллектуальной гибкости, то есть увеличенным латентным периодом или персеверациями при смене поведенческого стереотипа. На преддементных стадиях может наблюдаться также недостаточность когнитивного контроля произвольной деятельности, что проявляется импульсивностью в принятии решений и поведении, эмоциональной лабильностью и др. Наконец, еще одной характерной чертой подкоркового безынсультного типа сосудистых КН является зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия, которые проще всего объективизировать в пробах на рисование трехмерных пространственных фигур (рис. 2) [16–19].

Память при подкорковом варианте сосудистых КН нарушена в умеренной степени, что является важным дифференциально-диагностическим признаком и отличает истинные сосудистые КН от ранних стадий болезни Альцгеймера (БА) или сочетанной (сосудисто-дегенеративной) патологии. Помимо количественных различий, принципиальное значение имеет анализ качественных особенностей мнестических расстройств. Так, для БА специфичен гиппокампальный тип нарушений памяти, который наблюдается уже на ранних стадиях этого заболевания. При этом наиболее значимо нарушено запоминание *новой информации*. Поэтому амнезия на ранних стадиях БА характеризуется законом Рибо: значительно хуже припоминаются недавние (новые) события по сравнению с отдаленными событиями. При подкорковом варианте сосудистых КН память нарушена по неспецифическому типу: воспроизве-

● **Рисунок 2.** Рисунок пациента А., 84 года. Диагноз: сосудистые КН умеренной выраженности. Пятиугольники, кубик, часы (14.45)

● **Figure 2.** Drawing of patient A, 84 years old. Diagnosis: moderate vascular cognitive disorders. Pentagons, cube, clock (14.45)



дение недавних и отдаленных событий страдает приблизительно в одинаковой степени [16–19].

Достаточно надежной методикой дифференциальной диагностики между гиппокампальным и неспецифическим типом мнестических расстройств является запоминание слов с процедурой семантического опосредования заучивания и подсказкой при воспроизведении [20]. При этом на этапе заучивания пациент должен рассортировать слова по семантическим группам, а на этапе воспроизведения название семантической группы используется в качестве подсказки. Данные исследований и клинический опыт свидетельствуют, что пациенты с подкорковым вариантом сосудистых КН по результатам подобных методик почти не отклоняются от возрастной нормы в отличие от пациентов с ранними стадиями БА [16, 17, 21].

Однако следует иметь в виду значительную коморбидность сосудистых нейродегенеративных заболеваний головного мозга. Н.Н. Яхно и соавт. свидетельствуют, что даже на стадии недементных (умеренных) КН нейропсихологические признаки сопутствующего нейродегенеративного процесса выявляются не менее чем у трети пациентов с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадий» [22]. Поэтому уточнение нейропсихологических особенностей наблюдающихся расстройств имеет большое значение для постановки диагноза, ведения пациентов и прогноза. Частое сосуществование хронического цереброваскулярного заболевания и БА объясняется общностью факторов риска, а также некоторых звеньев патогенеза [23]. Так, показано, что отложение патологического амилоидного белка при БА происходит не только в паренхиме головного мозга, но и в церебральных сосудах. В результате у значительного числа пациентов с БА развивается церебральная амилоидная ангиопатия, которая может приводить к развитию ХИГМ [24]. С другой стороны, хронические ишемия и гипоксия головного мозга ассоциированы со снижением дренирования из мозга амилоидного белка, то есть увеличивают риск развития БА [23].

НЕКОГНИТИВНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХИГМ

На начальных стадиях ХИГМ некогнитивная неврологическая симптоматика может быть достаточно скудной. Следует отметить, что так называемая рассеянная очаговая микросимптоматика, которой в прошлом уделялось большое внимание, характеризуется очень низкой диагностической ценностью. Так, оживление рефлексов орального автоматизма без нарушений артикуляции, фонации и глотания наблюдается у значительного числа пожилых людей и представляет собой, вероятно, распространенный вариант нормы. Также к варианту нормы следует, по-видимому, отнести симметричное повышение сухожильных рефлексов, если оно не сопровождается расширением рефлексогенных зон или патологическими рефлексомиями. Неуверенность при выполнении координаторных проб и легкий интенционный тремор нередко наблюдаются у пациентов с эссенциальным тремором, в том числе с субклиническими его формами, которые очень распространены в пожилом возрасте и часто наблюдаются у лиц без формально установленного клинического диагноза.

Многие исследователи большое внимание уделяли нарушениям равновесия, походки и другим двигательным расстройствам, которые, вероятно, являются вторым по значению после КН клиническим проявлением ХИГМ. В работах Н.Н. Яхно и соавт. было показано, что степень нарушений походки у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией соответствует тяжести сосудистой лейкоэнцефалопатии [25]. По данным крупного многоцентрового наблюдательного исследования LADIS (англ.: LeucoAroses and DISability), степень изменений белого вещества головного мозга является достоверным предиктором вероятности падения в пожилом возрасте. Предполагается, что патофизиологической основой лобной постуральной неустойчивости является разобщение между дополнительной моторной корой и стволово-спинальными нервными структурами, которые в норме обеспечивают генетически детерминированный двигательный автоматизм ходьбы [26]. И.В. Дамулин и В.Г. Брыжахина сообщают о параллельном нарастании выраженности нарушений равновесия и ходьбы и сосудистых КН при дисциркуляторной энцефалопатии [27, 28]. Однако в литературе имеются описания случаев изолированного прогрессирующего лобного нарушения постуральной устойчивости у пациентов с неизменными когнитивными функциями [29].

В отличие от начальных стадий ХИГМ сосудистая деменция почти всегда сопровождается значительно выраженной очаговой неврологической симптоматикой. Описываются псевдобульбарный синдром, асимметричный пирамидный тетрапарез, нарушения походки и постуральной устойчивости, тазовые расстройства по центральному типу и другие симптомы. Следует подчеркнуть, что отсутствие сопутствующей очаговой неврологической симптоматики делает маловероятной сосудистую природу деменции, что отражено в классических неврологических дифференциально-диагностических шкалах, например в шкале Хачинского [30].

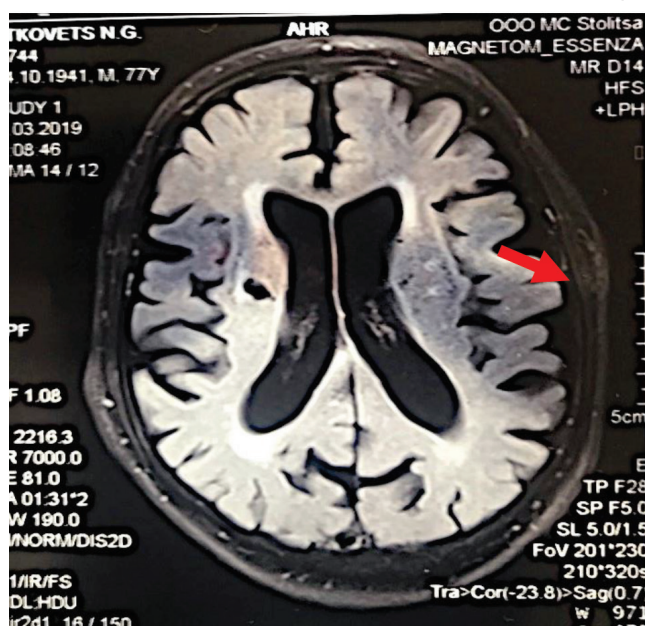
НЕЙРОРАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ХИГМ

В повседневной клинической практике диагноз ХИГМ зачастую ставится без нейрорадиологической верификации, так как этого не требует МКБ-10. Однако с академической точки зрения цереброваскулярное поражение головного мозга не может считаться доказанным без подтверждения МРТ. При этом наиболее доказательными признаками цереброваскулярного заболевания являются немые инфаркты мозга (рис. 3) и микрокровоизлияния.

Немые инфаркты в хронической стадии представляют собой небольшие кисты, которые характеризуются повышенной интенсивностью сигнала на T2 и FLAIR и пониженной – на T1-взвешенных изображениях. Немые инфаркты головного мозга возникают вследствие закупорки артерий небольшого калибра, если не затрагиваются функционально значимые зоны головного мозга. Причины страдания небольших артерий разнообразны: это могут быть артерио-артериальные эмболии при атеросклерозе магистральных артерий головы, кардиоцеребральная эмболия, церебральная микроангиопатия и др. Однако чаще всего причинами немых церебральных инфарктов являются артериальная гипертензия и/или сахарный диабет. В этом случае немые церебральные инфаркты, небольшие по диаметру, и локализуются в подкорковых образованиях. Наличие немых инфарктов достоверно ассоциировано с развитием КН. Кроме того, пациенты с немymi инфарктами характеризуются вдвое большим риском развития ишемического инсульта головного мозга по сравнению со сверстниками [31–33].

Церебральные микрокровоизлияния представляют собой небольшие зоны пониженного сигнала правильной округлой или эллиптической формы, которые выявляются

- **Рисунок 3.** МРТ пациента К., 75 лет. Немой инфаркт в области внутренней капсулы и лентиккулярного ядра справа
- **Figure 3.** MRI of patient K, 75 years old. Silent infarction in the area of the inner capsule and lenticular nucleus on the right



в режиме магнитной восприимчивости (англ. – susceptibility weighted images). Церебральные микрокровоизлияния развиваются в результате диапедезного пропитывания крови через измененную в результате основного патологического процесса сосудистую стенку. Наиболее частыми причинами церебральных микрокровоизлияний являются артериальная гипертензия и амилоидная ангиопатия. Как и немые инфаркты, церебральные микрокровоизлияния ассоциированы с повышенным риском КН и инсульта, причем как ишемического, так и геморрагического [34].

Менее специфичным признаком ХИГМ является сосудистая лейкоэнцефалопатия. Об этом феномене свидетельствует повышение интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных и FLAIR-изображениях при отсутствии изменений сигнала в T1-режиме. Снижение темпа познавательной деятельности (брадифрения) представляет собой наиболее надежный клинический коррелят сосудистой лейкоэнцефалопатии [13]. Механизмы формирования прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии остаются в настоящее время до конца неизученными. Широко обсуждается роль повреждения гематоэнцефалического барьера и возможное развитие локального асептического воспаления [35]. Наиболее значимыми факторами риска изменений белого вещества являются пожилой возраст и артериальная гипертензия [36, 37]. Однако, как уже говорилось выше, лейкоэнцефалопатия по данным МРТ малоспецифична для ХИГМ. Аналогичные по МР-характеристикам изменения белого вещества наблюдаются при демиелинизирующих, дисметаболических, нейродегенеративных, неопластических, ликвородинамических и других патологических процессах.

Не является специфичной для ХИГМ, но регулярно выявляется при этом заболевании церебральная атрофия, о чем свидетельствует расширение желудочков головного мозга и субарахноидальных пространств. Предполагается, что церебральная атрофия при ХИГМ развивается в результате дезинтеграции корковых полей головного мозга вследствие сосудистого поражения, например церебральных инфарктов. То есть атрофические изменения отсрочено развиваются в тесно связанных с пострадавшими отделами зонах коры. Поэтому данный нейровизуализационный феномен сам по себе не является аргументом в пользу наличия сопутствующего нейродегенеративного заболевания [38, 39].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХИГМ: ЛЕЧЕНИЕ БАЗИСНОГО СОСУДИСТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на очень длительное изучение вопроса, многие подходы к ведению пациентов с ХИГМ остаются спорными. Согласно рекомендациям общества АНА-АНА, выявление нейрорадиологических признаков ХИГМ является в первую очередь основанием для полноценного обследования пациентов и выявления причины цереброваскулярного поражения [40]. С целью скрининга наиболее распространенных сосудистых заболеваний проводятся следующие лабораторные и инструментальные исследования:

- Общий анализ крови, мочи,
- Глюкоза, общий холестерин, ЛНП, ЛВП, триглицериды,

■ ЭКГ, измерение офисного АД или суточное мониторирование АД,

■ Ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы.

Значимым фактором риска немых инфарктов, микрокровоизлияний и диффузных изменений белого вещества (сосудистой лейкоэнцефалопатии) является артериальная гипертензия [36, 37]. Поэтому у пациентов с клиническими или нейрорадиологическими признаками ХИГМ особое внимание следует уделить контролю АД. У всех пациентов следует стремиться к поддержанию АД на уровне ниже 140/90, а при хорошей переносимости – на уровне 130/80 и ниже [41]. Чтобы избежать субъективного ухудшения самочувствия у гипертоников со значительной продолжительностью заболевания, целевого уровня АД следует достигать постепенно в течение 4–6 и более недель.

Помимо целевых значений, немаловажное значение для ведения пациентов имеет вариабельность АД. По некоторым данным, высокая вариабельность АД представляет собой достоверный и независимый фактор риска сосудистой лейкоэнцефалопатии [42]. Поэтому при ведении пациентов с ХИГМ на фоне артериальной гипертензии целесообразно использовать препараты с длительным периодом полувыведения. Кроме того, следует объяснить пациенту важность аккуратного и своевременного приема антигипертензивных средств.

Не менее важным, чем антигипертензивная терапия, является достижение адекватного контроля углеводного и липидного обмена. Последнее особенно актуально у пациентов с гиперлипидемией или каротидным атеросклерозом, в том числе гемодинамически незначимым, установленным по данным ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий головы [43].

Обнаружение немых инфарктов по данным МРТ, согласно рекомендации АНА-АНА 2017, является основанием для повторного тщательного изучения анамнеза пациента, так как острое нарушение мозгового кровообращения могло иметь стертую или атипичную клинику, а пациент мог не сообщить лечащему врачу какие-то важные детали своего анамнеза. При выявлении анамнестических признаков инсульта следует вести пациента согласно принципам вторичной профилактики. Если же при повторном исследовании анамнеза вновь нет данных за инсульт, пациента следует вести по правилам первичной профилактики, несмотря на наличие радиологических данных за инфаркт головного мозга. В первую очередь это отражается на решении о назначении антиагрегантов. Они абсолютно показаны только при наличии симптомного инсульта в анамнезе [40].

Большое значение при ведении больных с ХИГМ имеет модификация образа жизни пациента: отказ от курения и употребления алкоголя, рациональное питание, регулярные физические упражнения и др.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХИГМ

Лечение базисного сосудистого заболевания является абсолютно необходимым и первоочередным при ведении пациентов с ХИГМ, но недостаточным для получения

надлежащего клинического эффекта. Наряду с базисной терапией, во всех случаях необходимо проводить патогенетически обоснованную терапию. Мишенью патогенетической терапии могут быть установленные патологические механизмы формирования сосудистых КН и других неврологических расстройств при ХИГМ.

Согласно общепринятому в нашей стране подходу, выбор главной стратегии патогенетической терапии ХИГМ во многом определяется тяжестью основного клинического проявления ХИГМ – сосудистых КН. Так, на стадии сосудистой деменции терапией первой линии являются мемантины и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В качестве дополнительной терапии можно использовать лекарственные средства, воздействующие на церебральную микроциркуляцию и нейрональный клеточный метаболизм. Напротив, на стадии легких и умеренных сосудистых КН сосудистая и нейрометаболическая терапия становится приоритетной, в то время как применение мемантина обосновано лишь у части пациентов с неблагоприятным течением основного патологического процесса [44].

С практической точки зрения важным преимуществом обладают те лекарственные препараты патогенетической терапии, которые воздействуют одновременно на несколько ключевых механизмов повреждения головного мозга при хронических цереброваскулярных заболеваниях. В связи с этим внимание неврологов и врачей других специальностей привлекает антиагрегантный и вазоактивный препарат с дополнительным плейотропным эффектом дипиридамола (Курантил). Курантил ингибирует фосфодиэстеразу гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к увеличению содержания в них цГМФ и к вазодилатации. В результате на фоне применения дипиридамола нормализуется баланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими реакциями церебральных сосудов небольшого калибра, который при сосудистых заболеваниях сдвинут в сторону вазоконстрикции. Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция с формированием преобладания вазоконстрикторных реакций представляет собой один из наиболее ранних патогенетических механизмов ХИГМ [45, 46].

Другим механизмом действия дипиридамола является предотвращение захвата клетками аденозина, благодаря чему происходит стимуляция активности аденилатциклазы тромбоцитов, что в конечном счете снижает их агрегационную активность. Дополнительно данный эффект усиливается вследствие ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов и эритроцитов. В результате дипиридамола обеспечивает клинически значимый антиагрегантный эффект [46, 47]. В ряде крупных рандомизированных международных исследований было показано, что комбинация дипиридамола медленного высвобождения с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты предотвращает достоверно большее число ишемических событий (инсультов, инфарктов миокарда и периферических тромбозов) по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой [48]. В российских рекомендациях 2017 г. по вторичной профилактике инсульта подчеркивается, что для предупреждения ишемических осложнений

после некардиоэмболического инсульта или транзиторной ишемической атаки сочетание аспирина с дипиридамолом эффективнее монотерапии аспирином [49].

Фундаментальные исследования последних лет свидетельствуют, что, наряду с основными эффектами (вазоактивным и антиагрегантным), Курантил воздействует также на непосредственные механизмы повреждения нейронов при ХИГМ, то есть осуществляет нейропротекцию. В основе этого свойства препарата лежит его способность уменьшать активность процессов перекисного окисления липидов (антиоксидантное действие). Показано, что применение курантила способствует уменьшению активных форм кислорода в форменных элементах крови и эндотелиальных клетках. Следует подчеркнуть, что оксидантный стресс является важнейшим механизмом повреждения эндотелиоцитов и развития эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии, атеросклерозе и других базисных сосудистых заболеваниях [50, 51].

В экспериментальных работах показано, что курантил обладает также противовоспалительными свойствами. Об этом свидетельствуют ослабление ядерной транслокации фактора NF- κ B, снижение синтеза белка хемотаксиса (MCP-1) в моноцитах и уменьшение числа воспалительных клеток в целом [51, 52]. Противовоспалительный эффект курантила может иметь большое значение в терапии ХИГМ. В последние годы широко обсуждается роль локального асептического воспаления в формировании прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии, которая, как говорилось выше, вызывает ряд характерных для ХИГМ когнитивных симптомов [35].

Эффективность курантила при ХИГМ была исследована в работе М.М. Тяняшян и соавт. в 2005 г. 32 пациента (средний возраст 56,1 года) с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии различных стадий получали курантил в дозе 75 мг три раза в день в течение двух месяцев. После курса терапии был отмечен достоверный регресс психоневрологических и двигательных симптомов хронической недостаточности мозгового кровообращения, уменьшение частоты встречаемости головной боли. При этом доля пациентов с цефалгическим синдромом после терапии сократилась с 73,3 до 40%, а с психоневрологическими расстройствами – с 20% до 0. Таким образом, курантил продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность при ХИГМ [53, 54].

Клинический случай

Пациентка Б. 52 лет обратилась в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на повышенную утомляемость, общую слабость, трудности концентрации внимания, эмоциональную лабильность, беспокойный ночной сон. Указанные жалобы беспокоят в течение последних 3–4 лет, но заметно усилились в последние месяцы, что пациентка связывает с повышенными нагрузками на работе.

5 лет назад было впервые в жизни зафиксировано повышенное АД (160/90 мм рт. ст.), однако антигипертензивную терапию стала принимать лишь в последний год. На фоне валсартана 40 мг/сут АД не поднимается

выше 140/90 мм рт. ст. Пациентка повышенного питания, масса тела 90 кг при росте 165 см. Работает редактором.

При осмотре: по органам и системам без видимых отклонений. В неврологическом статусе: краниальная иннервация интактна. Парезов нет, сухожильные рефлексы живые, S=D, патологических пирамидных знаков нет. Мышечный тонус в норме. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива независимо от закрывания глаз. Походка – без особенностей.

Нейропсихологическое исследование: МоСа – 24 балла, что говорит о наличии когнитивных нарушений. Ведущим когнитивным расстройством является снижение темпа познавательной деятельности и колебания уровня внимания.

Дополнительные методы исследования: общие анализы крови, мочи – без патологии. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение холестерина до 7,0 ммоль/л. При ультразвуковом сканировании магистральных артерий головы – уплощение комплекса интимы-медиа, в области бифуркации левой общей сонной артерии – стеноз до 20% просвета.

MPT головы: умеренный перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз.

Лечение: было рекомендовано продолжить антигипертензивную терапию и добавить курантил 75 мг три раза в день. Через 3 мес. на фоне проводимой терапии значительно возросла работоспособность, регрессировали жалобы на общую слабость и трудности концентрации. Повторный МоСа-тест – 27 баллов (нет нарушений).

Комментарий: в представленном случае когнитивные расстройства являются единственным проявлением ХИГМ. Они легкие по выраженности, но существенно снижают качество жизни пациента и работоспособность. Сосудистый характер когнитивных нарушений не вызывает сомнений, так как они носят подкорковый характер (брадифрения, флюктуации) и имеются признаки сосудистой лейкоэнцефалопатии на МРТ. Назначение патогенетической терапии дипиридамолом привело к значительному клиническому улучшению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, актуальность проблемы хронических цереброваскулярных заболеваний не вызывает сомнений. Несмотря на большое число исследований, многие аспекты нуждаются в дальнейшем изучении. В первую очередь требует дальнейшего изучения этиологическая,

патогенетическая и клиническая гетерогенность ХИГМ. Важно подчеркнуть, что ХИГМ не является одним заболеванием. У разных пациентов ХИГМ развивается в результате разных причин и по разным патогенетическим и патофизиологическим механизмам. Различные варианты ХИГМ имеют особенности клиники, морфологии и нейрорадиологической картины. Поэтому важным направлением для будущих исследований должно стать выделение основных патогенетических и клинических вариантов ХИГМ и разработка терапевтических рекомендаций с учетом конкретного патогенетического варианта.

Нуждаются в разработке и обсуждении диагностические критерии ХИГМ. Не вызывает сомнений, что клинические диагностические критерии должны включать наличие когнитивных нарушений специфического для ХИГМ подкоркового подтипа. Необходима дальнейшая разработка с оценкой чувствительности и специфичности клинко-психологических методик постановки дифференциального диагноза ХИГМ и болезни Альцгеймера, ХИГМ и других нейрогерiatricких заболеваний с когнитивными нарушениями. Важным представляется также дальнейшее совершенствование методов нейровизуализации хронической цереброваскулярной патологии с обязательным уточнением клинической значимости тех или иных изменений, полученных при нейровизуализации. Не секрет, что сегодня у практического врача очень часто возникают непреодолимые трудности интерпретации вклада тех или иных изменений, которые выявляются при МРТ головного мозга, в клиническую картину.

Очень важной и нерешенной пока проблемой является коррекция базисной терапии, в том числе мер первичной или вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, при наличии немых инфарктов мозга или кровоизлияний, что очень характерно для пациентов с ХИГМ. Сохраняется необходимость в дальнейшем проведении рандомизированных исследований эффективности патогенетической терапии ХИГМ, в том числе вазотропных и нейрометаболических препаратов. Тем не менее уже сегодня своевременная диагностика ХИГМ, уточнение причины данного синдрома в каждом конкретном случае и проведение обоснованной базисной и патогенетической терапии позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов и их родственников, предотвратить развитие сосудистой деменции, снизить риск повторных острых нарушений мозгового кровообращения.



Поступила / Received 17.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 08.05.2020

Принята в печать / Accepted 13.05.2020

Список литературы

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году*. Часть 4. М.; 2018. 13 с. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiiy-sbornik-2017-god>.
2. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):32–37. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37.
3. Замерград М.В., Парфенов В.А., Морозова С.В., Мельников О.А., Антоненко Л.М. Периферические вестибулярные расстройства в амбулаторной практике. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(1):30–33. doi: 10.17116/otorino201782130-33.
4. Замерград М.В. Возрастные аспекты головокружений. *Неврологический журнал*. 2014;19(3):21–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22134829>.
5. Lockwood A.H., Salvi R.J., Burkard R.F. Tinnitus. *N Engl J Med*. 2002;347(12):904–910. doi: 10.1056/NEJMra013395.
6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 2006;11(S1):4–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196529>.
7. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9560205>.

8. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):38–42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.
9. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;1(1):74–79. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
10. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J., Loitfelder M., Weis S., Cavalieri M. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011;122(2):171–185. doi: 10.1007/s00401-011-0851-x.
11. Smith E.E., O'Donnell M., Dagenais G., Lear S.A., Wielgosz A., Sharma M. et al.; PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol.* 2015;77(2):251–261. doi: 10.1002/ana.24320.
12. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: Когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21738843>.
13. Filley C.M., Fields R.D. White matter and cognition: making the connection. *J Neurophysiol.* 2016;116(5):2093–2104. doi: 10.1152/jn.00221.2016.
14. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. 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.
15. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment (moca): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
16. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Клиническая геронтология*. 2005;11(9):38–39.
17. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал*. 2006;11(5):57–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196538>.
18. Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res.* 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
19. Cannata A.P., Alberoni M., Franceschi M., Mariani C. Frontal impairment in subcortical vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;13:101–111. doi: 10.1159/000048641.
20. Lemos R., Duro D., Simões M.R., Santana I. The free and cued selective reminding test distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014;29(7):670–679. doi: 10.1093/arclin/acu031.
21. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(2):58–62. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2074>.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9135282>.
23. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. *Неврологический журнал*. 2006;11(5):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196533>.
24. Jellinger K.A. Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transmission (Vienna)*. 2002;109(5–6):813–836. doi: 10.1007/s007020200068.
25. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: Двигательные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(2):10–16.
26. Blahak C., Baezner H., Pantoni L., Poggesi A., Chabriet H., Erkinjuntti T. et al.; LADIS Study Group. Deep frontal and periventricular age-related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross-sectional results from the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):608–613. doi: 10.1136/jnnp.2008.154633.
27. Брыжакина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал*. 2004;9(2):11–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248133>.
28. Дамулин И.В., Брыжакина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ-сопоставления. *Неврологический журнал*. 2004;9(4):13–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248158>.
29. Nadeau S.E. Gait apraxia: further clues to localization. *Eur Neurol.* 2007;58(3):142–145. doi: 10.1159/000104714.
30. Moroney J.T., Bagiella E., Desmond D.W., Hachinski V.C., Mölsä P.K., Gustafson L. et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*. 1997;49(4):1096–1105. doi: 10.1212/wnl.49.4.1096.
31. Saini M., Ikram K., Hilal S., Qiu A., Venketasubramanian N., Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012;43(11):3102–3104. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666461.
32. Gupta A., Giambrone A.E., Gialdini G., Finn C., Delgado D., Gutierrez J. et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(3):719–725. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011889.
33. Vermeer S., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):611–619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
34. Moulin S., Cordonnier S. Role of cerebral microbleeds for intracerebral haemorrhage and dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(8):51. doi: 10.1007/s11910-019-0969-0.
35. Brown R.B., Traylor M., Burgess S., Sawcer S., Markus H.S. Do cerebral small vessel disease and multiple sclerosis share common mechanisms of white matter injury? *Stroke*. 2019;50(8):1968–1972. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023649.
36. Del Brutto O.H., Mera R.M., Del Brutto V.J., Zambrano M., Lama J. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project). *Int J Stroke*. 2015;10(3):372–375. doi: 10.1111/ijs.12417.
37. Jeerakathil T., Wolf P.A., Beiser A., Massaro J., Seshadri S., D'Agostino R.B., DeCarli C. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham study. *Stroke*. 2004;35(8):1857–1861. doi: 10.1161/01.STR.0000135226.53499.85.
38. Düring M., Righart R., Csanadi E., Jouvent E., Hervé D., Chabriet H., Dichgans M. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*. 2012;79(20):2025–2028. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f39.
39. Düring M., Righart R., Wollenweber F.A., Zietemann V., Gesierich B., Dichgans M. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology*. 2015;84(16):1685–1692. doi: 10.1212/WNL.0000000000001502.
40. Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J., Doubal F.N., Fornage M., Gorelick P.B. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44–e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000116.
41. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2020. 136 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf.
42. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Перепелов В.А., Перепелова Е.М. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;118(8):23–32. doi: 10.17116/jnevro.201811808123.
43. Aday A.W., Beckman J.A. Medical management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2017;59(6):585–590. doi: 10.1016/j.pcad.2017.05.008.
44. Парфёнов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум; 2015. 192 с.
45. Balakumar P., Varatharajan R., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginye D., Oh A.N. et al. Fenofibrate and dipyrindamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats. *Pharmacological Research*. 2014;90:36–47. doi: 10.1016/j.phrs.2014.08.008.
46. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginye D., Oh A.N. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyrindamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacological Research*. 2014;87:144–150. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008.
47. Eisert W.G. Dipyrindamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol.* 2012;47:78–86. doi: 10.1159/000338053.
48. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyrindamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1–2):1–13. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5.
49. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(7):7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
50. Ciaccarelli M., Zerbinati C., Violi F. Dipyrindamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(9):822–829. doi: 10.2174/1568026615666150220111942.
51. Воробьева О.В. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2016;3(25):15–18. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/pleiotro-pnye_effekty_dipiridamola_klinicheskie_perspektivy.html.
52. Chakrabarti S., Blair P., Wu C., Freedman J.E. Redox state of dipyrindamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(4):449–457. doi: 10.1097/JIC.0b013e31813542db.
53. Тянсяня М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(3):8–11. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2005_08.pdf.
54. Тянсяня М.М., Домашенко М.А. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2012;(3):27–30. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2012_27.pdf.

References

- Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. *Total morbidity of the adult population of Russia in 2017*. Part 4. Moscow; 2018. 13 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.
- Vakhnina N.V., Milovanova O.V. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):32–37. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37.
- Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Morozova S.V., Melnikov O.A., Antonenko L.M. The peripheral vestibular disorders encountered in the routine outpatient practical work. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82(1):30–33. (In Russ.) doi: 10.17116/otorinol201782130-33.
- Zamergrad M.V. Age aspects of dizziness. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2014;19(3):21–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22134829>.
- Lockwood A.H., Salvi R.J., Burkard R.F., Tinnitus. *N Engl J Med*. 2002;347(12):904–910. doi: 10.1056/NEJMr013395.
- Yakhno N.N. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2006;11(S1):4–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196529>.
- Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2007;12(5):45–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9560205>.
- Neverovsky D.V., Sluchevskaya S.F., Parfenov V.A. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):38–42. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.
- Vakhnina N. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):74–79. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
- Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J., Loitfelder M., Weis S., Cavalieri M. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol*. 2011;122(2):171–185. doi: 10.1007/s00401-011-0851-x.
- Smith E.E., O'Donnell M., Dagenais G., Lear S.A., Wielgosz A., Sharma M. et al. PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol*. 2015;77(2):251–261. doi: 10.1002/ana.24320.
- Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Report 2: Cognitive impairment. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2001;6(3):10–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21738843>.
- Filley C.M., Fields R.D. White matter and cognition: making the connection. *J Neurophysiol*. 2016;116(5):2093–2104. doi: 10.1152/jn.00221.2016.
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. 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.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment (moca): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Yakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V. Mild and moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology*. 2005;11(9):38–39. (In Russ.)
- Lokshina A.B., Zakharov V.V. Subtle and mild cognitive impairment in patients with cerebrovascular insufficiency. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2006;11(S1):57–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196538>.
- Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
- Cannata A.P., Alberoni M., Franceschi M., Mariani C. Frontal impairment in subcortical vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:101–111. doi: 10.1159/000048641.
- Lemos R., Duro D., Simões M.R., Santana I. The free and cued selective reminding test distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;29(7):670–679. doi: 10.1093/arclin/acu031.
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Memory and attention impairments in the elderly. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(2):58–62. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2074/>.
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005;105(2):13–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9135282>.
- Mkhitaryan E.A., Preobrazhenskaya I.S. Alzheimer disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2006;11(S1):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196533>.
- Jellinger K.A. Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transmission (Vienna)*. 2002;109(5–6):813–836. doi: 10.1007/s007020200068.
- Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Report 1: Movement disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2001;6(2):10–16. (In Russ.)
- Blahak C., Baezner H., Pantoni L., Poggesi A., Chabriet H., Erkinjuntti T. et al.; LADIS Study Group. Deep frontal and periventricular age-related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross-sectional results from the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):608–613. doi: 10.1136/jnnp.2008.154633.
- Bryzhakhina V.G., Damulin I.V., Yakhno N.N. Gait and equilibrium disorders in dyscirculatory encephalopathy. Communication 1. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2004;9(2):11–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248133>.
- Damulin I.V., Bryzhakhina V.G., Shashkova E.V., Yakhno N.N. Gait and balance disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy. Part 2. Clinical-neuropsychological and MRI correlations. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2004;9(4):13–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248158>.
- Nadeau S.E. Gait apraxia: further clues to localization. *Eur Neurol*. 2007;58(3):142–145. doi: 10.1159/000104714.
- Moroney J.T., Bagiella E., Desmond D.W., Hachinski V.C., Mölsä P.K., Gustafson L. et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*. 1997;49(4):1096–1105. doi: 10.1212/wnl.49.4.1096.
- Saini M., Ikram K., Hilal S., Qiu A., Venketasubramanian N., Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012;43(11):3102–3104. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666461.
- Gupta A., Giambone A.E., Gialdini G., Finn C., Delgado D., Gutierrez J. et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(3):719–725. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.01889.
- Vermeer S., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611–619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
- Moulin S., Cordonnier S. Role of cerebral microbleeds for intracerebral haemorrhage and dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(8):51. doi: 10.1007/s11910-019-0969-0.
- Brown R.B., Traylor M., Burgess S., Sawcer S., Markus H.S. Do cerebral small vessel disease and multiple sclerosis share common mechanisms of white matter injury? *Stroke*. 2019;50(8):1968–1972. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023649.
- Del Brutto O.H., Mera R.M., Del Brutto V.J., Zambrano M., Lama J. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project). *Int J Stroke*. 2015;10(3):372–375. doi: 10.1111/ijs.12417.
- Jeerakathil T., Wolf P.A., Beiser A., Massaro J., Seshadri S., D'Agostino R.B., DeCarli C. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham study. *Stroke*. 2004;35(8):1857–1861. doi: 10.1161/01.STR.0000135226.53499.85.
- Duering M., Righart R., Csanadi E., Jouvent E., Hervé D., Chabriet H., Dichgans M. Inherent subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*. 2012;79(20):2025–2028. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f59.
- Duering M., Righart R., Wollenweber F.A., Zietemann V., Gesierich B., Dichgans M. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology*. 2015;84(16):1685–1692. doi: 10.1212/WNL.0000000000001502.
- Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J., Doubal F.N., Fornage M., Gorelick P.B. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44–e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000116.
- Russian Cardiology Society. *Arterial hypertension in adults: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 136 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf.
- Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Borisova E.V., Perepelov V.A., Perepelova E.M. Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):23–32. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201811808123.
- Aday A.W., Beckman J.A. Medical management of asymptomatic carotid artery stenosis. Progress in cardiovascular diseases. 2017;59(6):585–590. doi: 10.1016/j.pcad.2017.05.008.
- Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders*. Moscow: Remedium; 2015. 192 p. (In Russ.)
- Balakumar P., Varatharajan R., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginy D., Oh A.N. et al. Fenofibrate and dipyridamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats. *Pharmacological Research*. 2014;90:36–47. doi: 10.1016/j.phrs.2014.08.008.
- Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginy D., Oh A.N. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacological Research*. 2014;87:144–150. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008.
- Eisert W.G. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol*. 2012;47:78–86. doi: 10.1159/000338053.
- Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1–2):1–13. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5.

49. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
50. Ciacciarelli M., Zerbini C., Violi F. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):822–829. doi: 10.2174/156802661566150220111942.
51. Vorobyova O.V. Pleiotropic Effects of Dipyridamole: Clinical Perspectives. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya = Effective pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2016;3(25):15–18. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/pleyotropnye_effekty_dipiridamola_klinichesk-ie_perspektivy.html.
52. Chakrabarti S., Blair P., Wu C., Freedman J.E. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(4):449–457. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db.
53. Tanyashyan M.M., Domashenko M.A. Use of curantyl in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnye bolezni = Atmosphere. Nervous diseases*. 2005;(3):8–11. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2005_08.pdf.
54. Tanyashyan M.M., Domashenko M.A. Dipyridamol in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnye bolezni = Atmosphere. Nervous diseases*. 2012;(3):27–30. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2012_27.pdf.

Информация об авторах:

Захаров Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, 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; SCOPUS: 7402991374

Вахнина Наталья Васильевна, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, 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

Гоголева Александра Геннадиевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, 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

Межмидинова Сусанна Куртаметовна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Information about the authors:

Vladimir V. Zakharov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, 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, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Scopus Author ID: 7402991374; e-mail: zakharovv@yandex.ru

Natalia V. Vakhnina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, 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, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: nvakhnina71@mail.ru

Aleksandra G. Gogoleva, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, 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, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: gogoleva_alexandra@mail.ru

Susanna K. Mezmidinova, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, 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, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: susanna.crimean13@gmail.com

Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь

Н.В. Пизова¹,
e-mail: pizova@yandex.ru

Н.А. Пизов¹
О.А. Скачкова¹

М.А. Соколов²
И.А. Измайлов²

Р.Б. Тарамакин²

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Фарм-Синтез; 121357, Россия, Москва, Верейская, д. 29, стр. 134

Резюме

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, представляет глобальную угрозу для здоровья. Неврологические нарушения, обнаруженные у пациентов с коронавирусной инфекцией, имеют широкий спектр клинических признаков: головная боль, головокружение, измененный уровень сознания, острый ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, тромбоз венозного синуса головного мозга. Данные свидетельствуют о том, что у пациентов с более тяжелыми системными проявлениями чаще возникали неврологические симптомы. Рассмотрены основные факторы риска развития ишемического инсульта у пациентов с коронавирусной инфекцией. Показано, что COVID-19 чаще развивался у людей, имеющих сосудистые факторы риска, среди них отмечалась более высокая смертность. Подробно описаны различные возможные и не взаимоисключающие механизмы, которые могут играть роль в развитии ишемического инсульта у пациентов с COVID-19, в т. ч. гипервоспалительное состояние («цитокиновый шторм»), «коагулопатия, связанная с COVID-19», синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Представлены факторы риска развития инсульта, связанные с критическим состоянием у этих пациентов. Инсульт, являясь основной причиной смерти и инвалидности во всем мире, требует незамедлительного лечения и принятия решений, а также готовности в режиме 24/7 для специализированных сосудистых центров. Представлены результаты наблюдения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в специализированных сосудистых центрах за 2 мес. до и через 15 дней после объявления карантина из-за COVID-19. Рассмотрена тактика ведения пациентов с ишемическим инсультом в условиях коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, сосудистые факторы риска, неврологические осложнения, ишемический инсульт, этилметилгидроксипиридина сукцинат

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Соколов М.А., Измайлов И.А., Тарамакин Р.Б. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. *Медицинский совет*. 2020;(8):20–27. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-20-27.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease

Nataliia V. Pizova¹,
e-mail: pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov¹
Olga A. Skachkova¹

Mikhail A. Sokolov²
Ismail A. Izmaylov²

Ruslan B. Taramakin²

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Pharm-Sintez; bldg. 134, 29, Vereyskaya Str., Moscow, 121357, Russia

Abstract

The new COVID-19 coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is a global health threat. Neurological disorders detected in patients with coronavirus infection have a wide range of clinical signs: headache, dizziness, altered level of consciousness, acute ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, cerebral venous sinus thrombosis. Evidence suggests that patients with more severe systemic symptoms were more likely to experience neurological symptoms. The main risk factors for the development of ischemic stroke in patients with coronavirus infection are considered. It was shown that COVID-19 more often occurred in people with vascular risk factors, among which the mortality rate was higher. Various possible and not mutually exclusive mechanisms which may play a role in the development of ischemic stroke in patients with COVID-19 are described in detail, including hyper-inflammatory state («cytokine storm»), «COVID-19-associated coagulopathy», and disseminated intravascular coagulation syndrome. Stroke risk factors associated with the critical condition in these patients are presented. Stroke, the leading cause of death and disability worldwide, requires immediate treatment and decision-making as well as 24/7 availability for specialized vascular centers. The results of observation of patients with acute cerebral circulation disorder in specialized vascular centers 2 months before and 15 days after quarantine due to COVID-19 are presented. The tactics of managing patients with ischemic stroke under conditions of coronavirus infection is considered.

Keywords: coronavirus disease, vascular risk factors, neurological complications, ischemic stroke, ethylmethylhydroxypyridine succinate

For citation: Pizova N.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Sokolov M.A., Izmaylov I.A., Taramakin R.B. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):20–27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-20-27.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 2019 г. (COVID-19), уже затронула более 3,5 млн пациентов во всем мире к началу мая, изменив ритм жизни планеты в последние месяцы¹. COVID-19 представляет глобальную угрозу для здоровья. У части пациентов с COVID-19 выявлялись неврологические проявления, включая инсульт. J. Helms et al. сообщали о неврологических признаках примерно у 84% пациентов с COVID-19 [1]. Головная боль, головокружение и измененный уровень сознания наблюдались у 11%, 8% и 9% пациентов с COVID-19 соответственно [2]. Ишемический инсульт (ИИ), внутримозговое кровоизлияние и тромбоз венозного синуса головного мозга также были зарегистрированы у пациентов с COVID-19 [3]. В ранних сообщениях описывали китайского пациента с COVID-19 с левосторонним гемипарезом, вызванным ИИ и окклюзией крупного кровеносного сосуда [4], а также пациента с COVID-19 с массивным внутримозговым кровоизлиянием без предшествующей истории артериальной гипертензии (АГ) или использования антикоагулянтов [5]. По результатам исследования в Китае, в период с 27 января по 5 марта 2020 г. из 1875 пациентов с COVID-19 у 50 развился инсульт, причем у 5 (10%) был геморрагический инсульт (ГИ), а у 45 (90%) – ИИ [6]. В то же время имеются ограниченные данные о клинических характеристиках, механизмах развития инсульта и исходах у пациентов, перенесших инсульт и COVID-19 [7].

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА

В настоящее время показано, что неврологические симптомы чаще встречаются у пациентов с тяжелой инфекцией, у которых развиваются ИИ, ГИ и энцефалопатия [8]. Так, среди 214 пациентов, госпитализированных в Ухане (Китай), 78 пациентов имели неврологические симптомы [8]. Цереброваскулярное заболевание наблюдалось у 6 (2,8%) пациентов и чаще встречалось при более тяжелом течении заболевания (5 из 6 пациентов). J. Helms et al. исследовали 58 пациентов с COVID-19, из которых у 13 была выполнена МРТ головного мозга, ИИ развился у 3 из 13 пациентов (23%) [1]. Li Y. et al. сообщили, что из 221 пациента с COVID-19 у 11 (5%) был острый ИИ, у 1 (0,5%) – тромбоз венозного синуса головного мозга и у 1 (0,5%) – внутримозговое кровоизлияние [9].

Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 ИИ был наиболее распространенным и чаще встречался у пожилых лиц и людей среднего возраста с сосудистыми факторами риска, при этом 38% из них умерли [8, 9]. Также отмечено, что COVID-19 чаще развивался у людей, имеющих сосудистые факторы риска, и среди них же отмечалась более высокая смертность [10]. В недавнем метаанализе

76 993 пациентов с COVID-19 [11] общая распространенность АГ, сердечно-сосудистых заболеваний, курения в анамнезе и сахарного диабета (СД) была оценена в 16,37% (95% ДИ: 10,15–23,65%), 12,11% (95% ДИ 4,40–22,75%), 7,63% (95% ДИ 3,83–12,43%) и 7,87% случаев (95% ДИ 6,57–9,28%) соответственно. Другой систематический обзор также показал, что преобладающими сопутствующими заболеваниями являются АГ и СД [12].

В Нью-Йорке было проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с ИИ, которые были госпитализированы в период с 15 марта по 19 апреля 2020 г. [7]. В течение периода исследования из 3556 госпитализированных пациентов с COVID-19 32 пациента (0,9%) имели визуально подтвержденный ИИ. Из 32 пациентов инсульт был причиной госпитализации 43,8%, симптомы COVID-19 – причиной госпитализации 56,2%, при этом инсульт развивался во время пребывания в стационаре. Средний возраст 32 пациентов с COVID-19 и инсультом составлял 62,5 (52,0–69,25) года, 71,9% (23/32) – мужчины. У 65,6% пациентов (21/32) был диагностирован криптогенный подтип ИИ, а 34,4% (11/32) соответствовали критериям эмболического инсульта неопределенного источника. Среднее время от первых симптомов COVID-19 до выявления инсульта составляло в среднем 10 (5–16,5) дней. Наиболее заметными клиническими проявлениями были кашель (84,4%), лихорадка (71,9%) и гипоксия (78,1%). При последнем наблюдении 81,3% пациентов (26/32) соответствовали критериям тяжелой болезни, при этом 75,0% из них (24/32) умерли или были тяжелобольными. Средний уровень D-димера перед развитием инсульта составлял 3913 нг/мл (2549–10 000), а средний уровень С-реактивного белка – 101,1 нг/мл (38,8–214,3). Лечение до появления симптомов инсульта / постановки диагноза включало гидроксихлорохин (40,6%, n = 13), лопинавир/ритонавир (3,1%, n = 1) и тоцилизумаб (6,3%, n = 2). На основании проведенного исследования авторы сделали выводы, что по сравнению с современным контролем пациенты с COVID-19 и инсультом были моложе (в среднем 63 года против 70 лет, p = 0,001), имели более высокий балл NIHSS при поступлении (среднее значение NIHSS – 19 против 8 баллов, p = 0,007), более высокий пиковый уровень D-димера (среднее значение: >10 000 против 525 нг/мл, p = 0,011), чаще лечились антикоагулянтами (78,1% против 23,9%, p < 0,001), чаще имели криптогенный подтип инсульта (65,6% против 30,4%, p = 0,003), отмечалась более высокая смертность в стационаре (63,6% против 9,3%, p < 0,001) [7].

Эпидемиологические данные о частоте инсульта во время пандемии COVID-19 еще не опубликованы, но отдельные исследования указывают на увеличение частоты тромботического инсульта у молодых пациентов [13].

В условиях инфекции COVID-19 пациенты с наличием сосудистых факторов риска могут иметь повышенный риск инсульта [11, 14]. Так, в Италии из 355 пациентов, умерших от COVID-19, у 352 были сопутствующие заболевания, в т. ч. СД – у 35,5%, ишемическая болезнь сердца – у 30%, мерцательная аритмия – у 24,5% и инсульт – у 9,6% [15].

¹ World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200507covid-19-sitrep-108.pdf?sfvrsn=44cc8ed8_2. Accessed May 8, 2020.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Различные возможные и не взаимоисключающие механизмы могут играть роль в развитии ИИ у пациентов с COVID-19. Большая длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) делает пациентов с COVID-19, нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке, более уязвимыми к осложнениям, связанным с развитием критического состояния, включая риск гипотонии и неадекватной церебральной перфузии; риск относительной гипертензии, приводящей к синдрому задней обратимой энцефалопатии; возможности возникновения септической эмболии в случае присоединения бактериальной инфекции; возможности возникновения кардиомиопатии и сопутствующего снижения фракции выброса левого желудочка [7].

Кроме того, тяжелый COVID-19 был связан с гипервоспалительным состоянием («цитокиновый шторм») [16]. COVID-19 увеличивает уровень провоспалительных молекул, включая интерлейкин (IL) -1 и -6 [17]. Системный воспалительный ответ может также привести к разрыву или эрозии атеросклеротической бляшки и дестабилизации ранее бессимптомных сердечно-сосудистых состояний, таких как инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность и миокардит [18, 19].

Более того, у пациентов с COVID-19 может развиваться более тяжелая коагулопатия, определяемая как «коагулопатия, связанная с COVID-19», которая индуцируется острым системным воспалительным ответом, предположительно опосредованным инфекционным агентом или его продуктами. SARS-CoV-2 может привести к серьезному воспалению, включая воспалительный «цитокиновый шторм», который, в свою очередь, приводит к «коагулопатии, связанной с COVID-19» или тромбозу [20].

У пациентов с COVID-19 чаще встречается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) по сравнению с пациентами, имеющими другие причины развития критических состояний. N. Tang et al. сообщили о 8,7% случаев развития ДВС-синдрома, при этом смертность составила 94% [21]. Также выявлено, что смертность была связана с более высокими уровнями продуктов распада фибрина, удлинением протромбиновым временем и частичным активированным тромбопластиновым временем [22]. По данным из Уханя, уровень D-димера был повышен у 36% пациентов с COVID-19 [23], что ассоциировалось с более высоким риском смертности [14], предположительно связанным с увеличением тромботических осложнений. Хотя у многих пациентов с COVID-19 случился инсульт из-за кардиоэмболии и атеросклеротического поражения крупных сосудов [9], было высказано предположение, что воспалительные и гиперкоагуляционные механизмы, включая присутствие антифосфолипидных антител, могут способствовать возникновению тромботических осложнений [8, 24]. Предварительные отчеты из Китая описывают пациентов с COVID-19, у которых развились множественные двусторонние ишемические инфаркты головного мозга, отмечалось наличие антифосфолипидных антител и гематологических

показателей, свидетельствовавших о приобретенной тромбофилии [24].

Z. Varga et al. продемонстрировали, что SARS-CoV-2 вызывает инфекцию, поражающую эндотелиальные клетки, и способствует развитию эндотелиита [25]. Развитие системного сосудистого эндотелиита способствует вазоконстрикции, отеку и прокоагулянтному состоянию [26], что имеет большое значение для развития цереброваскулярного инсульта. Согласно данным A.J. Flammer et al. [27] эндотелиальная микрососудистая дисфункция приводит к сужению сосудов с последующей ишемией органов, воспалением с ассоциированным отеком тканей и протромботическим состоянием [26, 27]. Эндотелиальная дисфункция также является важным фактором развития атеросклероза [26, 27].

Во время первой вспышки атипичной пневмонии в начале 2000-х гг. в посмертных исследованиях был выявлен васкулит в нескольких артериальных бассейнах [28], и неизвестно, имеет ли место эта патология при тяжелом остром респираторном синдроме, вызванном коронавирусной инфекцией.

COVID-19 может также косвенно влиять на сердечно-сосудистые заболевания через усиленные эмоциональные реакции у пациентов, такие как стресс [29].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Инсульт является одной из наиболее частых причин смерти и инвалидности во всем мире. Это заболевание требует незамедлительного лечения и принятия решений, а также готовности в режиме 24/7 для специализированных сосудистых центров. Пандемия COVID-19 несет в себе много проблем [4, 30], будь то перегруженные отделения неотложной помощи, проблемы с кадрами, проблемы с тестированием, ограниченность ресурсов, расстановка приоритетов, создание большего количества помещений для карантина, забота о работниках здравоохранения путем предоставления адекватных средств индивидуальной защиты, а также оптимизация помощи при остром инсульте пациентам, которые являются подозреваемыми на COVID-19 или положительными. Китай сообщил о снижении функционирования центров инсульта, главным образом из-за боязни перекрестной инфекции в стационаре и отсутствия опытных специалистов по лечению инсульта [4]. J. Montaner et al. представили результаты поступления пациентов с ОНМК в специализированные сосудистые центры за 2 мес. до и через 15 дней после объявления карантина из-за COVID-19 в Севилье (Испания). После объявления карантина поступление пациентов с инсультом в сосудистые центры снизилось на 25% (среднее число случаев было 58 каждые 15 дней в предыдущие месяцы до карантина и 44 случая за 15 дней после вспышки, $p < 0,001$). Количество ИИ уменьшилось в среднем с 50 случаев за 15 дней до COVID-19 до 36 случаев в течение 15 дней после объявления карантина ($p < 0,001$). Это снижение было не столь выраженным для ГИ – в среднем 9 случаев за 15 дней до и 8 случаев через 15 дней после начала карантина ($p = 0,371$). Доля ИИ была примерно одинаковой в оба периода времени (84% до COVID-19

против 81% после начала карантина, $p = 0,62$). Также наблюдалось сокращение поступающих в отделение неотложной помощи пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) на 40%. Среднее количество случаев ТИА за 15 дней до начала COVID-19 составляло 14,6 и снизилось до 9 случаев в течение 15 дней после начала карантина ($p = 0,14$). Никаких различий в средних баллах по шкале NIHSS при поступлении не наблюдалось в оба периода времени (7 баллов до COVID-19 и 8 баллов после начала карантина, $p = 0,51$). Время поступления пациентов с инсультом от появления первых симптомов было увеличено на >30 мин, количество случаев проведения реперфузионной терапии сократилось, а период времени «от двери до иглы» увеличился на 16 мин [31].

Европейская организация по борьбе с инсультом (ESO) недавно выпустила пресс-релиз, в котором предупреждает о возможном увеличении риска смерти или инвалидности от инсульта во время пандемии COVID-19². В этом пресс-релизе сделан вывод о том, что отсутствие оптимальной помощи, вероятно, приведет к большему риску смерти и меньшей вероятности полного выздоровления. ESO также отметила, что пациенты с симптомами инсульта должны по-прежнему поступать в больницу как можно скорее и что следует предпринять усилия для поддержания обычного уровня лечения инсульта, включая стратегии внутривенной и эндоваскулярной реперфузии, независимо от статуса пациента с COVID-19, чтобы избежать ненужного «побочного ущерба» из-за неадекватного лечения этого часто инвалидизирующего или опасного для жизни состояния. Американская кардиологическая ассоциация и Американская ассоциация по инсульту (AHA/ASA) предоставили временное руководство для центров инсульта во время текущего кризиса³.

Основой терапии ИИ являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти не функционирующих, однако все еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага инфаркта (зона «ишемической полутени»). Основные методы реперфузии – тромболизис и тромбоэкстракция. Основные методы нейропротекции включают восстановление и поддержание гомеостаза; медикаментозную защиту мозга и такие немедикаментозные методы, как гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия.

Антитромботические препараты, включающие антикоагулянты и антитромбоцитарные средства, обязательны для всех пациентов, перенесших ИИ или ТИА⁴ [32]. При наличии COVID-19, когда возможно наличие системной гиперкоагуляции, требуется дальнейшее изучение вопроса о том, снижает ли терапевтическая антикоагуляция в этой ситуации риск ИИ. Также необходимо учитывать, что все

прямые пероральные антикоагулянты взаимодействуют с противовирусным средством ритонавир (ингибитор протеазы, используемый в сочетании с другим ингибитором протеазы – лопинавиром, в качестве комбинации лопинавир/ритонавир для терапии COVID-19), который является сильным ингибитором как цитохрома P450, так и переносчика Р-гликопротеина, и это требует контроля показателей свертываемости крови⁵. Результаты крупных исследований показали необходимость проведения адекватной и долгосрочной вторичной профилактики, что способствовало снижению риска смерти и повторного инсульта, а также влияло на улучшение результатов реабилитации⁶ [33, 34]. Важным остается проведение активной ранней реабилитации пациентов в остром периоде инсульта [35, 36].

Проведение нейропротективной терапии направлено на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга. В раннем восстановительном периоде инсульта широко используются препараты, обладающие цитопротективными и нейрорепаративными механизмами действия [37]. В настоящее время, несмотря на значительное количество изучаемых препаратов, пока не разработана такая система нейропротекции, которая в клинических исследованиях определяла бы достоверное улучшение исхода заболевания и способствовала бы оптимальной нейрореабилитации. В то же время понимание патобиохимического процесса ишемии дает теоретическое обоснование нейропротекции и позволяет надеяться на ее эффективность, особенно с учетом разработки новых лекарственных средств с мультимодальным механизмом действия в условиях церебральной ишемии.

В настоящее время одним из лекарственных средств, разработанных российскими учеными, является Целлекс, который обладает доказанным нейропротективным и нейротрофическим действиями. Эффективность препарата доказана в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Препарат представляет собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс, который получают из фетальной ткани свиней⁷. В состав Целлекса входит ряд сигнальных белков и пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток. Основные клинические эффекты препарата обусловлены существенным уменьшением или полным устранением последствий перенесенного повреждения мозгового вещества, обусловленного, в частности, его ишемией: нормализацией белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров, активацией процессов регенерации нервной ткани. В экспериментальных условиях было показано, что нейропротективные и нейротрофические функции Целлекса

² <https://eso-stroke.org/news>.

³ Temporary emergency guidance to US stroke centers during the COVID-19 Pandemic Stroke. (2020). 10.1161/STROKEAHA.120.030023. [Epub ahead of print].

⁴ The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.

⁵ The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6; Medicines.org.uk. Eliquis 5 mg film-coated tablets-summary of product characteristics (SPC). EMC, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2878/smpc> (2015, accessed 4 April 2020); Medicines.org.uk. Pradaxa 150 mg hard capsules-summary of product characteristics (SPC). EMC, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4703/smpc> (2015, accessed 4 April 2020).

⁶ Medicines.org.uk. Xarelto 15 mg film-coated tablets-summary of product characteristics (SPC). EMC, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc>. (2015, Accessed 4 April 2020).

⁷ https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49945.htm.

связаны с активацией процессов синаптогенеза сохраненных нейронов, восстановления сигналов аутофагии, нормализации тканевой иммунорегуляции, угнетения иммунотоксичности активированных макрофагов [38]. В нескольких экспериментальных исследованиях было показано, что нейротропное действие Целлекса обеспечивает сохранение нейронов в зоне критической перфузии, ведет к торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека, восстановлению локального кровотока ишемизированной зоны с ее реперфузией, а также уменьшению очага некроза мозговой ткани за счет прерывания процесса апоптоза в области ишемической полутени⁸ [39, 40].

В последние годы проведен ряд клинических исследований с целью изучения эффективности и безопасности препарата. В одном из первых исследований (многоцентровое сравнительное открытое клиническое исследование) оценивались терапевтическая эффективность и переносимость Целлекса в лечении больных с ОНМК на базе 6 российских клинических центров с включением 178 пациентов в возрасте от 35 до 80 лет (146 – с ИИ и 32 – с ГИ). По завершении 4-недельной терапии в группе больных, получавших Целлекс, отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых, чувствительных расстройств и хороший профиль безопасности и переносимости препарата в реальной клинической практике [41]. В 2013 г. по завершении двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования TSEL-IV-2013, проведенного в 8 крупных российских клиниках с включением 480 пациентов, также были показаны эффективность и безопасность препарата в лечении пациентов с ИИ. В основной группе (240 пациентов, в т. ч. 136 мужчин, 104 женщины; средний возраст – 62,6 года) в дополнение к стандартной терапии инсульта назначался Целлекс в дозировке 0,1 мг (1 мл) 1 р/сут (в утренние или дневные часы), начиная с первого дня включения пациента в исследование, а в контрольной группе (240 пациентов, в т. ч. 139 мужчин, 101 женщина; средний возраст – 63,8 года) в дополнение к проводимой терапии пациентам подкожно вводился 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 р/сут в течение 10 дней. Результаты показали, что применение препарата Целлекс в остром периоде ИИ приводило к достоверному уменьшению количества пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики к концу острого периода заболевания: в основной группе

доля пациентов с клиническим улучшением составила 84,6%, в группе плацебо – 67,0% ($p < 0,05$). Также в этом исследовании было выявлено, что наиболее значимые различия показателей между группами характерны для более тяжелого течения заболевания [42]. В ряде исследований отмечено положительное влияние препарата на восстановление нарушенных речевых функций у пациентов после ОНМК и уменьшение когнитивных расстройств [40, 43–46].

Несколько исследований было посвящено изучению применения препарата при ранней реабилитации пациентов. В них было отмечено, что применение Целлекса повышало эффективность реабилитации пациентов после инсульта [40, 44, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пандемия COVID-19 привела к огромной нагрузке на системы здравоохранения. Пациенты с тяжелыми симптомами COVID-19 могут также иметь острые нарушения мозгового кровообращения. ИИ у этих пациентов может быть результатом осложнений, связанных с COVID-19, или декомпенсацией ранее бессимптомных цереброваскулярных нарушений, или следствием наличия распространенных факторов риска инсульта при COVID-19. Пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на ведение неврологических больных, независимо от того, инфицированы они или нет, негативно повлияла на большинство служб по лечению инсульта во всем мире. В различных исследованиях обсуждается, что отсутствие оптимальной помощи, вероятно, может привести к большему риску смерти и увеличению количества нетрудоспособных лиц после инсульта. Обсуждается вопрос об особенностях лечебных мероприятий в условиях пандемии, особенно таких, как внутривенный тромболизис и механическая тромбоэкстракция, устранение пороков развития сосудов головного мозга (аневризмы, артериовенозные мальформации); об особенностях специализированного ухода за пациентом с инсультом; стратегии вторичной профилактики инсульта и реабилитации. Необходимо отметить, что зарегистрированные случаи ОНМК среди пациентов с COVID-19, вероятно, являются серьезной проблемой, и количество лиц с ОНМК недооценено, т. к. многие пациенты находятся в режиме седации и на ИВЛ. Понимание факторов, связанных с инсультом у пациентов с COVID-19, поможет в диагностике, лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний, связанных с COVID-19, а также потенциально определит основные механизмы его развития.



⁸ Стельмашук Е.В. Механизмы повреждения и защита нейронов головного мозга при экспериментальном моделировании ишемии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Научно-исследовательский институт морфологии человека Российской академии медицинских наук. М.; 2012. Режим доступа: <http://earthpapers.net/mehanizmy-povrezhdeniya-i-zaschita-neuronov-golovnogo-mozga-pri-eksperimentalnom-modelirovanii-ishemii>.

Поступила / Received 02.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2020
Принята в печать / Accepted 18.06.2020

Список литературы

1. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
2. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
3. Divani A.A., Andalib S., Di Napoli V., Lattanzi S., Hussain M.S., Biller J. et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
4. Zhao J., Rudd A., Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke*. 2020;51(5):1356–1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701.

5. Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
6. Qin C., Zhou L., Hu Z., Yang S., Zhang S., Chen M. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients With a History of Stroke in Wuhan, China. *Stroke.* 2020;51(7):2219–2223. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030365.
7. Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
8. Mao L., Jin H., Wang M., Chen S., He Q., Chang J. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.1127.
9. Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Mao L. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electronic Journal.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3550025.
10. Weston S., Frieman M.B. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere.* 2020;5(2):e00203–20. doi: 10.1128/mSphere.00203-20.
11. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
12. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232218>.
13. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
14. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
16. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
17. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):1. doi: 10.23812/CONTI-E.
18. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
19. Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K. et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(6):584–594. doi: 10.1056/NEJMs1408795.
20. Vaninon N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.
21. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
22. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
23. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
24. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
25. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
26. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168–175. doi: 10.1161/01.atv.00000051384.43104.fc.
27. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
28. Ding Y., Wang H., Shen H., Li Z., Geng J., Han H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282–289. doi: 10.1002/path.1440.
29. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.
30. Khosravani H., Rajendram P., Notario L., Chapman M.G., Menon B.K. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;51(6):1891–1895. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029838.
31. Montaner J., Barragán-Prieto A., Pérez-Sánchez S., Escudero-Martínez I., Moniche F., Sánchez-Miura J.A. et al. Break in the Stroke Chain of Survival Due to COVID-19. *Stroke.* 2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030106.
32. Klijn C.J., Paciaroni M., Berge E., Korompoki E., Körv J., Lal A. et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198–223. doi: 10.1177/2396987319841187.
33. Palnum K.H., Mehnert F., Andersen G., Ingeman A., Krog B.R., Bartels P.D., Johnsen S.P. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study. *Stroke.* 2012;43(3):802–807. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635342.
34. Asberg S., Henriksson K.M., Farahmand B., Asplund K., Norrving B., Appelros P. et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke.* 2010;41(7):1338–1342. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.580209.
35. Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Collier J., Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke.* 2008;39(2):390–396. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492363.
36. Veerbeek J.M., van Wegen E., van Peppen E., van der Wees P.J., Hendriks E., Rietberg M., Kwakkel G. What is the evidence for physical therapy post-stroke? A systematic review and meta-analysis. *PLOS One.* 2014;9(2):e87987. doi: 10.1371/journal.pone.0087987.
37. Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейротекстология в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни.* 2017;(3):36–41. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2017/11/nb-3-2017-36.pdf?download=1>.
38. Прокопенко С.В., Шанина Е.Г., Петрова М.М., Можейко Е.Ю. Нейрореабилитация: современные взгляды на проблему. *Фарматека.* 2014;(13):20–24. <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30171>.
39. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. и др. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2010;110(9):52–56. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psihiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/9/031997-72982010910>.
40. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Демин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В. Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет.* 2018;(9):14–19. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19.
41. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайллов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;(5):22–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psihiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>.
42. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайллов И.А. Влияние нейротекстологической терапии на течение церебрального инсульта. *Медицинский совет.* 2016;(11):14–19. doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31.
43. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайллов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(5):35–37. doi: 10.17116/jnevro.20161165133-37.
44. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербак М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Е.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):38–41. doi: 10.17116/jnevro.20171172138-41.
45. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(1):40–44. doi: 10.17116/jnevro.20151151140-44.
46. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайллов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейротекстологической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(9):60–63. doi: 10.17116/jnevro.20151159260-63.
47. Ковальчук В.В., Гусев А.О., Миннуллин Т.И., Нестерин К.В. Реабилитация пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха: роль физической, нейропсихологической и медикаментозной терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Мысли, знания и опыт ведущих ученых-неврологов Санкт-Петербурга».* 2017;(19):62–73. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/reabilitatsiya_patsientov_posle_insulta_kriterii_effektivnosti_i_faktory_uspekha_rol_fizicheskoy_ney.html.

References

- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ.* 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Divani A.A., Andalib S., Di Napoli V., Lattanzi S., Hussain M.S., Biller J. et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
- Zhao J., Rudd A., Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke.* 2020;51(5):1356–1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701.
- Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
- Qin C., Zhou L., Hu Z., Yang S., Zhang S., Chen M. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients With a History of Stroke in Wuhan, China. *Stroke.* 2020;51(7):2219–2223. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030365.
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
- Mao L., Jin H., Wang M., Chen S., He Q., Chang J. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Mao L. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electronic Journal.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3550025.
- Weston S., Frieman M.B. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere.* 2020;5(2):e00203–20. doi: 10.1128/mSphere.00203-20.
- Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3232218/>.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
- Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
- Ti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):1. doi: 10.23812/CONTI-E.
- Hamming I., Timens W., Bultuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
- Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K. et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(6):584–594. doi: 10.1056/NEJMs1408795.
- Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
- Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168–175. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
- Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
- Ding Y., Wang H., Shen H., Li Z., Geng J., Han H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282–289. doi: 10.1002/path.1440.
- Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729. doi: 10.3390/ijer-ph17051729.
- Khosravi H., Rajendram P., Notario L., Chapman M.G., Menon B.K. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;51(6):1891–1895. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029838.
- Montaner J., Barragán-Prieto A., Pérez-Sánchez S., Escudero-Martínez I., Moniche F., Sánchez-Miura J.A. et al. Break in the Stroke Chain of Survival Due to COVID-19. *Stroke.* 2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030106.
- Klijn C.J., Paciaroni M., Berge E., Korompoki E., Körvi J., Lal A. et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198–223. doi: 10.1177/2396987319841187.
- Palnum K.H., Mehnert F., Andersen G., Ingeman A., Krog B.R., Bartels P.D., Johnsen S.P. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study. *Stroke.* 2012;43(3):802–807. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635342.
- Asberg S., Henriksson K.M., Farahmand B., Asplund K., Norrving B., Appelros P. et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke.* 2010;41(7):1338–1342. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.580209.
- Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Collier J., Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke.* 2008;39(2):390–396. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492363.
- Veerbeek J.M., van Wegen E., van Peppen R., van der Wees P.J., Hendriks E., Rietberg M., Kwakkel G. What is the evidence for physical therapy post-stroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e87987. doi: 10.1371/journal.pone.0087987.
- Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases.* 2017;(3):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2017/11/nb-3-2017-36.pdf?download=1>.
- Prokopenko S.V., Shanina E.G., Petrova M.M., Mozheyko E.Yu. Neurorestoration: modern views on the problem. *Farmateka.* 2014;(13):20–24. <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/30171>.
- Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Petrov T.V., Sokolov M.A. et al. Effect of cellex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(9):52–56. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/9/031997-72982010910>.
- Khasanova D.P., Danilova T.V., Demin T.V., Knii K.S., Gaifutdinova L.V. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(9):14–19. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19.
- Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multicenter comparative open clinical trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(5):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>.
- Belskaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(11):26–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31.
- Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A., Gorozha E.N., Butorakina T.L., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(3):37–37. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20161165133-37.
- Kotov S.V., Belova Yu.A., Shcherbakova M.M., Chervinskaya A.D., Isakova E.V., Volchenkova E.V. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(2):38–41. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171172138-41.
- Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on cognitive and speech impairments in the acute stage of stroke. *Zhurnal nevrologii i*

- psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(1):40–44. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151151140-44.
46. Belskaya G.N., Krilova L.G., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Possibilities of the treatment of speech impairment in the acute stage of ischemic stroke using neuroprotective therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(9):60–63. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151159260-63.
47. Kovalchuk V.V., Gusev A.O., Minnullin T.I., Nesterin K.V. Post-Stroke Rehabilitation. Efficacy Criteria and Success Factors: a Role of Physical, Neuropsychological and Drug Therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya. Spetsvypusk «Mysli, znaniya i opyt vedushchikh uchenykh-nevrologov Sankt-Peterburga»* = *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry. Special Issue "Thoughts, Knowledge and Experience of Leading Researchers-Neurologists of Saint Petersburg"*. 2017;(19):62–73. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/reabilitatsiya_patsientov_posle_insulta_kriterii_effektivnosti_i_faktery_uspekha_rol_fizicheskoy_ney.html

Информация об авторах:

Пизова Наталия Вячеславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: 0000-0002-7465-0677; e-mail: pizova@yandex.ru

Пизов Николай Александрович, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: 0000-0002-3009-3020

Скачкова Ольга Александровна, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: 0000-0001-6825-1322

Соколов Михаил Анатольевич, невролог, клинический фармаколог, заместитель директора по разработке новых препаратов, АО «Фарм-Синтез»; 121357, Россия, Москва, ул. Вереysкая, д. 29, стр. 134

Измайлов Исмаил Алимханович, к.м.н., невролог, руководитель проекта; АО «Фарм-Синтез»; 121357, Россия, Москва, ул. Вереysкая, д. 29, стр. 134

Тармакин Руслан Борисович, продакт-менеджер, АО «Фарм-Синтез»; 121357, Россия, Москва, ул. Вереysкая, д. 29, стр. 134

Information about the authors:

Nataliia V. Pizova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ORCID: 0000-0002-7465-0677; e-mail: pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ORCID: 0000-0002-3009-3020

Olga A. Skachkova, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ORCID: 0000-0001-6825-1322

Mikhail A. Sokolov, Neurologist, Clinical Pharmacologist, Deputy Director for New Drug Development, JSC «Pharm-Sintez»; bldg. 134, 29, Vereyskaya Str., Moscow, 121357, Russia

Ismael A. Izmaylov, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Project Manager; JSC «Pharm-Sintez»; bldg. 134, 29, Vereyskaya Str., Moscow, 121357, Russia

Ruslan B. Taramakin, Product Manager, JSC «Pharm-Sintez»; bldg. 134, 29, Vereyskaya Str., Moscow, 121357, Russia

Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью

А.Н. Боголепова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6327-3546, e-mail: annabogolepova@yandex.ru

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

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова д. 1, стр. 10

Резюме

Цереброваскулярные заболевания – одна из важнейших проблем клинической неврологии, являющаяся значимой причиной когнитивных нарушений и депрессии. Хронические формы цереброваскулярной недостаточности чаще всего связаны с церебральной микроангиопатией или болезнью мелких сосудов, которая характеризуется наличием лакун, микроинфарктов и микрокровоизлияний, лейкоареоза и расширенных периваскулярных пространств.

Одним из основных и наиболее часто встречающихся клинических симптомов являются сосудистые когнитивные нарушения. Они характеризуются чрезвычайно вариабельным когнитивным дефицитом, сильно зависящим от локализации и тяжести сосудистого повреждения. Тем не менее обычно наблюдаются клинические проявления, связанные с нарушением лобного кровообращения. Последние международные критерии сосудистых когнитивных расстройств, представленные рабочей группой VASCOG (Международного общества по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам), подчеркивают особую значимость нарушений скорости обработки информации, внимания и/или лобных регуляторных функций, часто в сочетании с личностными или эмоциональными расстройствами.

Частота сосудистой депрессии при хронической цереброваскулярной недостаточности достигает 70%. Присоединение аффективных нарушений в значительной степени утяжеляет существующий когнитивный дефицит, повышает риск развития деменции. Это связано с тем, что депрессия сама по себе приводит к развитию когнитивных нарушений, вызывает множественные функциональные нарушения церебральной микроциркуляции и ряд других.

Наличие лежащей в основе данной патологии церебральной микроангиопатии делает актуальным использование в лечении этих больных препаратов с сосудистыми эффектами. Наиболее предпочтительным является использование препаратов с мультимодальным действием, в частности комбинированного препарата α-дигидроэргокриптина и кофеина.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная недостаточность, заболевание мелких сосудов, сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая депрессия, α-дигидроэргокриптин, кофеин

Для цитирования: Боголепова А.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2020;(8):29–37. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-29-37.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency

Anna N. Bogolepova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6327-3546, e-mail: annabogolepova@yandex.ru

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

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies; 1, Bldg. 10, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Cerebrovascular disease is one of the most important problems of clinical neurology, which is a significant cause of cognitive impairment and depression. Chronic forms of cerebrovascular insufficiency are most often associated with cerebral microangiopathy or a disease of small vessels, which is characterized by the presence of lacunae, microinfarction and microbleeding, leukoariosis and dilated perivascular spaces.

One of the main and most common clinical symptoms is vascular cognitive impairment. They are characterized by extremely variable cognitive deficits, highly dependent on the location and severity of vascular damage. However, clinical manifestations associated with impaired frontal circulation are usually observed. Recent international criteria for vascular cognitive impairment presented by the VASCOG (International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders) working group emphasize the particular importance of impaired information processing speed, attention, and/or frontal regulatory functions, often in combination with personality or emotional disorders. The frequency of vascular depression in chronic cerebrovascular insufficiency reaches 70%. The addition of affective disorders significantly aggravates the existing cognitive deficit, increases the risk of dementia. This is due to the fact that depression itself leads to the development of cognitive impairment, causes multiple functional disorders of cerebral microcirculation and a number of other mechanisms. The presence of cerebral microangiopathy underlying this pathology makes the use of drugs with vascular effects in the treatment of these patients. The use of preparations with multimodal action, in particular the combined drug and, is most preferable.

Keywords: chronic cerebrovascular insufficiency, small vessel disease, vascular cognitive impairment, vascular depression, α-dihydroergocryptine, caffeine

For citation: Bogolepova A.N. Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):29–37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-29-37.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания являются одной из важнейших проблем клинической неврологии, что обусловлено их высокой распространенностью, имеющей тенденцию к неуклонному росту. Хотя данные заболевания максимально распространены среди лиц пожилого и старческого возраста, представленность их среди молодых также достаточно высока. Среди хронических форм цереброваскулярной недостаточности наиболее частотна хроническая ишемия мозга. Это понятие объединяет различные нарушения функций головного мозга многоочагового характера, возникшие в условиях длительно существующей неполноценности церебрального кровоснабжения и имеющие прогрессирующее течение [1, 2, с. 338–350].

В последнее время получено много свидетельств роли нестабильности артериального давления, мерцательной аритмии, гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования и ригидности сосудов, ангиопатии различной этиологии, образа жизни пациентов (включая курение и употребление алкоголя), нейродегенеративных изменений нервной ткани (например, β амилоид и τ белок при болезни Альцгеймера) и системных нарушений обмена веществ (особенно сахарного диабета и дислипидемии) в развитии цереброваскулярной патологии [3].

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ МЕЛКИХ СОСУДОВ

Цереброваскулярные заболевания все чаще признаются значимой причиной когнитивных нарушений и деменции в позднем возрасте, как отдельно, так и в сочетании с болезнью Альцгеймера или другими патологиями. Когнитивное сосудистое расстройство представляет собой гетерогенную группу нарушений с различными типами цереброваскулярных поражений. Одной из распространенных причин сосудистых когнитивных расстройств является заболевание мелких сосудов [4, 5], что встречается примерно у 65% всех больных деменцией. Кроме того, заболевание мелких сосудов в 20–25% случаев может приводить к инсульту, ухудшать исход после инсульта и быть основной причиной инвалидности, когнитивных нарушений и плохой мобильности [6].

Относительно недавно была предложена классификация заболеваний мелких сосудов, в соответствии с которой выделяются шесть подтипов. Наиболее распространенными из них являются следующие: тип 1 включает артериосклероз, возникающий под влиянием старения и сосудистых факторов риска, в том числе системной артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа; тип 2 – спорадическая или наследственная церебральная амилоидная ангиопатия; тип 3 включает все наследственные или генетические подтипы цереброваскулярной патологии (за исключением церебральной амилоидной ангиопатии), из которых наиболее распространенной является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными ишемическими инсультами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) [5].

Заболевание мелких сосудов включает артериосклероз мелких сосудов, липогигалиноз и артериосклероз. Поражение захватывает сначала преимущественно артерии базальных ганглиев, периферических отделов белого вещества, лептоменингеальные артерии.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ МЕЛКИХ СОСУДОВ

Болезнь мелких сосудов, или церебральная микроангиопатия, характеризуется наличием лакун, микроинфарктов и микрокровоизлияний, в основном поражающих центральное белое вещество и подкорковые структуры, включая таламус, базальные ганглии, внутреннюю капсулу, ствол мозга и белое вещество мозжечка. Также отмечаются изменения белого вещества и расширенные периваскулярные пространства. Морфологические изменения в основном вызваны гипоперфузией и повреждением гематоэнцефалического барьера [7].

Лакуны представляют собой небольшие очаги диаметром от 3 до 15 мм или небольшие кавитации, которые могут иметь более одного патологического субстрата, наиболее значительными из которых являются мелкие инфаркты в бассейне одной перфорирующей артерии и, реже, зажившие или реабсорбированные небольшие кровоизлияния, которые обнаруживаются современными методами нейровизуализации и при гистологическом исследовании. В режимах T2 и T1 лакунарные инфаркты имеют сигнал, аналогичный цереброспинальной жидкости – гипер- и гипоинтенсивный соответственно; в режиме FLAIR лакуны обычно имеют гипоинтенсивный MP-сигнал (аналогичный цереброспинальной жидкости) с гиперинтенсивным кольцом по периферии [8]. Лакуны выявляются у 32–42% обследованных пациентов, представляя наиболее частый тип морфологических изменений при церебральной микроангиопатии.

Микроинфаркты головного мозга, мелкие очаги с утратой нейронов, глиозом, обнаруживаемые во всех областях головного мозга, возможно, больше в коре головного мозга, особенно в зонах водораздела, чаще встречаются у пациентов с сосудистой деменцией (в среднем 62%), чем у пожилых людей без деменции. В популяционном исследовании риск деменции при микроинфарктах составлял 33% [9]. Они являются важным признаком поражения мелких сосудов [10].

Выявление микроинфарктов весьма затруднительно, так как нейровизуализационные исследования могут выявлять церебральные микроинфаркты только с помощью 7T МРТ. Это связано с тем, что большинство микроинфарктов имеют размер приблизительно 0,2 мм [11]. Визуализация микроинфарктов на МРТ ограничивается размерами в 1–3 мм, в связи с чем их выявляемость составляет 0,5% от определяемых микроскопически, что ограничивает использование данного признака в качестве клинического маркера прогрессирования церебральной микроангиопатии [8].

Патофизиология развития микроинфаркта является достаточно разноплановой и еще до конца не изучена.

Корковые микроинфаркты ассоциируются с наличием церебральной амилоидной ангиопатии, микроинфаркты в глубинных отделах белого вещества – с наличием артериосклероза [12]. Подкорковые микроинфаркты могут быть связаны со снижением артериального давления [13].

Церебральные микрокровоизлияния – это небольшие (обычно 2–5 мм в диаметре, иногда до 10 мм) округлые гипointенсивные области сигнала на МР-последовательностях SWI и «градиентное эхо» (T2-GRE), невидимые в стандартных МРТ-режимах. Они расположены на границе коры и субкортикального белого вещества, в коре, глубоком белом веществе полушарий, стволе и мозжечке. При лобарном расположении их обнаружение свидетельствует в пользу церебральной амилоидной ангиопатии, а при глубоком – о спорадической неамилоидной микроангиопатии [8].

Церебральные микрокровоизлияния гистологически определяются как кровоизлияния в периваскулярное пространство, обычно без разрушения окружающей ткани, и/или как очень небольшие внутримозговые кровоизлияния диаметром менее 5 мм. Считается, что макрофаги, содержащие гемосидерин, и отложения гемосидерина в периваскулярном пространстве указывают на наличие предшествующих церебральных микрокровоизлияний. Церебральные микрокровоизлияния потенциально могут также соответствовать очаговым скоплениям гемосидерин-содержащих макрофагов в периваскулярном пространстве, которые не связаны с предыдущими кровоизлияниями. Роль церебральных микрокровоизлияний в развитии когнитивных нарушений остается неопределенной [4].

Еще одной отличительной чертой заболеваний мелких сосудов являются расширенные периваскулярные пространства. В здоровых тканях эти пространства представлены как часть сложной системы дренажа мозговой жидкости, которая поддерживает обмен жидкости в организме, а также может способствовать выведению ненужных продуктов из мозга [6]. Выявление их расширения является одним из предикторов развития сосудистых когнитивных расстройств [14].

Периваскулярные пространства обычно следуют за типичным курсом сосуда. Поскольку они следуют по пути проникающих сосудов, они имеют линейный ход параллельно курсу сосуда или круглый/яйцевидный с диаметром, как правило, менее 3 мм, когда изображение перпендикулярно направлению сосуда. На T2-взвешенных изображениях они выглядят как гиперинтенсивные очаги, на T1 – как гипointенсивные. Они отличаются от лакун отсутствием гиперинтенсивного сигнала по их периферии в режиме FLAIR и, как правило, меньшими размерами [8]. Периваскулярные пространства обычно локализуются в семиовальном центре, подкорковых образованиях и гиппокампе.

Лейкоареоз – диффузное изменение ткани белого вещества головного мозга, которое включает деструкцию волокон белого вещества с утратой миелина (демиелинизация), очаги неполного некроза – «неполные» инфаркты (с частичной или полной демиелинизацией и избиратель-

ной утратой клеточных элементов или аксонов, но без четко отграниченной зоны некроза), персистирующий отек ткани мозга, расширение внеклеточных пространств, образование кист, ангиоэктазии. Различают перивентрикулярный лейкоареоз, имеющий вид «шапочек», расположенных вокруг переднего или заднего полюсов боковых желудочков, либо равномерной или неравномерной полосы, окружающей их по периметру, и субкортикальный, представляющий собой множественные рассеянные или сливающиеся очажки в глубинных отделах больших полушарий, включая семиовальный центр. Поражение белого вещества предполагаемого сосудистого происхождения представляет собой гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях.

Длительно существующая артериальная гипертензия также оказывает негативное влияние на венозную систему мозга. При наличии лейкоареоза отмечается утолщение стенок перивентрикулярных вен и венул [3].

Основные нейровизуализационные проявления болезни мелких сосудов были систематизированы и описаны в STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [15].

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Нервный гомеостаз во многом зависит от состояния церебральных сосудов, которые обеспечивают необходимое распределение питательных веществ и кислорода в мозге в соответствии с уровнем метаболизма. Таким образом, адекватный мозговой кровоток определяет нормальное функционирование нейронов. Решающую роль в обеспечении этого механизма играет гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). ГЭБ формируется эндотелиальными клетками с плотными контактами между ними. Эти плотные соединения определяют изолирующие свойства ГЭБ [3].

Нейроны, глиальные клетки (астроциты, микроглия, олигодендроциты), сосудистые элементы (эндотелиальные и гладкомышечные клетки, перicytes, базальная мембрана) и внеклеточный матрикс в комплексе формируют нейроваскулярную единицу. Нейроваскулярная единица является тем комплексом, который обеспечивает связь нейрональной активности с локальной церебральной перфузией [3]. Нарушение функционирования нейроваскулярной единицы как единого целого с функциональным разобщением их основных элементов наблюдается при хронической сосудистой мозговой недостаточности [16]. При ишемическом повреждении нарушаются межклеточные взаимодействия внутри нейроваскулярной единицы, что приводит к повреждению ГЭБ, гибели нейрональных клеток, глиальной реакции и инфильтрации иммунными клетками. Одним из ключевых моментов является нарушение феномена функциональной гиперемии, то есть регуляции мозгового кровотока в соответствии с изменяющейся нейрональной активностью [17].

На сегодняшний день нейрохимическая основа сосудистых когнитивных расстройств полностью не выяснена, хотя все больше данных свидетельствуют о том, что раз-

личные компоненты, например окислительный стресс, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция, нейротрансмиттерный дисбаланс и гипервозбудимость коры, принимают в этом участие [3, 4, 18].

Большинство морфологических изменений при сосудистой мозговой недостаточности локализуется в подкорковых отделах и белом веществе лобных долей, что определяется особенностями кровоснабжения этих отделов. Как известно, лейкоареоз и лакунарные инфаркты поражают лобно-подкорковые связи, которые наряду с нарушением исполнительных функций, дефицитом внимания могут приводить к расстройствам регуляции поведения [18]. Соответственно, в клинической картине на первый план выходят симптомы поражения этих отделов.

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Одним из основных и наиболее часто встречающихся симптомов являются сосудистые когнитивные нарушения. С клинической точки зрения сосудистые когнитивные нарушения характеризуются чрезвычайно вариабельным когнитивным дефицитом, сильно зависящим от локализации и тяжести сосудистого повреждения. Тем не менее из-за частоты заболеваний мелких сосудов обычно наблюдаются клинические проявления, связанные с нарушением лобного кровообращения, включая исполнительную дисфункцию и дефицит внимания [19]. Так, было показано, что лакунарные инсульты, чаще всего располагающиеся в области таламуса и путамена, приводят к ухудшению исполнительных функций и снижению скорости протекания психических процессов [20]. Субъективное когнитивное снижение у больных с цереброваскулярной патологией было связано с наличием лакун (OR 1,48) [21]. В the Nun Study наличие лакунарных инсультов повышало риск развития деменции у участников с альцгеймеровской патологией [22]. Следует отметить, что гиперинтенсивность белого вещества также ассоциируется с повышенным риском развития деменции и, в частности, ухудшением когнитивной скорости и исполнительной функции [23].

Описанные морфологические изменения приводят к развитию вторичной дисфункции лобных долей в результате нарушения взаимосвязи лобных долей и подкорковых образований, то есть формирования синдрома разобщения [24]. Наряду с исполнительной дисфункцией могут возникать нарушения мотивации, критики, контроля поведения. Зрительно-пространственные нарушения менее распространены и могут возникать в связи с поражением ряда подкорковых образований, в частности таламуса и хвостатого ядра. Менее характерным является нарушение кратковременной памяти, которое проявляется при свободном воспроизведении и может быть компенсировано категориальным подсказкой.

В то же время ни один нейропсихологический паттерн не позволяет абсолютно дифференцировать сосудистые когнитивные расстройства от когнитивных нарушений другой этиологии. Однако пациенты с сосудистыми когнитивными расстройствами имеют тенденцию к худшему выполнению тестов на исполнительные функции по

сравнению с тестами на нарушения памяти. Также у них более часто отмечаются сложности с поддержанием необходимой скорости психических процессов [25]. Совокупный показатель менее значимых нарушений памяти и худшей речевой активности позволил дифференцировать сосудистые когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера с чувствительностью 85%, специфичностью 67% [26].

В то время как крупные ишемические инсульты или кровоизлияния обычно вызывают явный когнитивный дефицит из-за грубых повреждений, в условиях хронического микрососудистого повреждения лейкоареоз или микрокровоизлияния молекулярные и синаптические изменения могут способствовать медленно прогрессирующему когнитивному снижению [3, 4]. В Маастрихтском исследовании, включавшем данные обследования 3011 участников (возраст $59,5 \pm 8,2$), показатели микрососудистой дисфункции были связаны с худшим показателем когнитивной функции (стандартизированный β , $-0,087$ [95% ДИ, от $-0,127$ до $-0,047$]) независимо от возраста, уровня образования, пола, наличия сахарного диабета 2-го типа, курения, употребления алкоголя, артериальной гипертензии, отношения общего холестерина к показателю липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, приема липидмодифицирующих препаратов, перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии и плазменных биомаркеров воспаления. Показатель микрососудистой дисфункции был связан с ухудшением памяти и скорости обработки информации, но не с ухудшением исполнительной функции [27].

В последних международных критериях сосудистых когнитивных расстройств, представленных рабочей группой VASCOG (Международного общества по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам) [28], отмечена особая значимость нарушений скорости обработки информации, внимания и/или лобных регуляторных функций, часто в сочетании с личностными или эмоциональными расстройствами. В то же время раннее присоединение нарушений памяти, речи, праксиса и гнозиса является менее характерным, за исключением случаев наличия у больного очагов поражения соответствующей локализации.

СОСУДИСТАЯ ДЕПРЕССИЯ

Другим весьма распространенным симптомом заболеваний мелких сосудов является сосудистая депрессия. Частота сосудистой депрессии, по данным литературы, составляет от 40 до 60 %, хотя нами были получены более высокие показатели – до 70% [29].

Депрессия позднего возраста или сосудистая депрессия связана с церебральным поражением мелких сосудов. В проспективном исследовании с участием 228 пациентов с когнитивными нарушениями было показано, что большая выраженность цереброваскулярной патологии была связана с большей тяжестью депрессии, отмечалась ассоциация с гиперинтенсивностью белого вещества и лакунами [30].

Анализ микроструктурных изменений белого вещества у больных с подкорковыми сосудистыми когнитивными и эмоциональными нарушениями показал, что изменения белого вещества могут быть связаны с исполнительной дисфункцией и памятью, а структурные изменения в мозжечке могут лежать в основе механизма депрессивных симптомов у этих пациентов [31]. По данным других авторов, некогнитивные корреляты лейкоареоза включают риск депрессии [32, 33].

Проведенные исследования показали, что у больных с сочетанием когнитивных и аффективных нарушений, как правило, отмечаются более выраженные цереброваскулярные поражения. Постинсультные пациенты с синдромом депрессии и исполнительной дисфункции демонстрировали более высокие объемы гиперинтенсивности белого вещества и чаще имели левосторонние поражения по сравнению с пациентами только с когнитивными или эмоциональными нарушениями. У них были более частые предшествующие инфаркты и более выраженная патология церебральных мелких сосудов, а также более глобальная атрофия головного мозга. У этой категории больных отмечалось более продолжительное течение депрессии по сравнению только с постинсультной депрессией и стабильная картина ухудшения когнитивных функций [34].

Все морфологические признаки церебральных заболеваний мелких сосудов, включая лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, церебральные микрокровоизлияния и расширенные периваскулярные пространства, связаны с симптомами депрессии после инсульта, что было подтверждено в процессе 15-месячного наблюдения пациентов с легким и умеренным острым ишемическим инсультом [35].

Присоединение аффективных нарушений в значительной степени утяжеляет существующий когнитивный дефицит. В исследовании «Здоровье и старение мозга среди пожилых латиноамериканцев» (HABLE) показано, что коморбидная депрессия и высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний были связаны с ухудшением когнитивных функций и повышенным риском развития умеренных когнитивных расстройств. Когнитивный дефицит в основном затрагивал исполнительную дисфункцию [36].

Депрессия связана с повышенным риском развития деменции. В этом плане большой интерес представляет широкомасштабное исследование с участием более 3,3 млн человек в возрасте 50 лет и старше, проведенное в Швеции. В течение среднего периода наблюдения 10,41 (от 0 до 35) года из изучаемой когорты деменция была диагностирована в общей сложности у 9802 человек. Наличие депрессии достоверно повышало риск развития деменции в целом в 2,47 раза, а сосудистой деменции – в 2,68 раза [37].

Одной из причин такого взаимодействия может быть то, что депрессия сама по себе приводит к развитию когнитивных нарушений. У здоровых пожилых людей депрессия ассоциирована с низким уровнем внимания, памяти, речевой активности [38]. При сосудистой депрессии часто отмечаются исполнительная дисфункция, поте-

ря энергии, психомоторное замедление, мотивационные проблемы, снижение скорости обработки информации и зрительно-пространственные нарушения [39].

В настоящее время одной из основополагающих является гипотеза сосудистой депрессии, согласно которой цереброваскулярная болезнь может предрасполагать, ускорять или делать более стойкими некоторые гериатрические депрессивные синдромы. Клиническая картина сосудистой депрессии характеризуется когнитивными нарушениями, включающими исполнительную дисфункцию, психомоторное замедление, нарушение эпизодической памяти [40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что депрессия вызывает множественные функциональные нарушения церебральной микроциркуляции, которые отражаются на состоянии мозга и играют критическую роль в патогенезе когнитивных нарушений и цереброваскулярных событий [41].

При депрессии и когнитивном снижении также отмечен высокий уровень нейровоспалительных процессов: повышена активация микроглии, продукция провоспалительных цитокинов, уменьшено количество противовоспалительных молекул. Схожими являются процессы изменения выработки нейротрофических факторов, в частности мозгового нейротрофического фактора BDNF, который играет ключевую роль в пролиферации, дифференцировке и поддержании целостности нейронов [42].

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Наличие лежащей в основе данной патологии церебральной микроангиопатии делает актуальным использование в лечении этих больных препаратов с сосудистыми эффектами. В то же время развитие клинических проявлений связано с выраженными нарушениями со стороны различных нейротрансмиттерных систем. Коррекция возникающих нейротрансмиттерных нарушений также представляет собой весьма важную задачу. Учитывая это, наиболее предпочтительным является использование препаратов с мультимодальным действием. Одним из них является Вазобрал, который представляет собой сочетание двух компонентов: α -дигидроэргокрипина и кофеина.

α -дигидроэргокрипин – дигидрированное производное спорыньи, является блокатором α_1 - и α_2 -адренорецепторов, благодаря чему на фоне применения препарата отмечается улучшение церебрального кровоснабжения, уменьшение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, улучшение деформируемости эритроцитов, снижение проницаемости сосудистой стенки, увеличение количества функционирующих капилляров. Очень важным является то, что обладая вазодилатирующим эффектом, препарат не оказывает влияния на центральную гемодинамику, не вызывает гипотензивного эффекта, что было подтверждено результатами суточного мониторинга артериального давления в клинических исследованиях [43], а антиагрегантное действие Вазобрала не повышает риск развития кровотечений, в том числе у больных, получающих антиагреганты. На фоне применения Вазобрала отмечается повышение устойчивости клеток

мозга к ишемии (гипоксии) и усиление захвата глюкозы, что дает огромный нейрометаболический и нейропротективный эффект.

Кроме того, α -дигидроэргокриптин оказывает стимулирующее действие на дофаминергическую и серотонинергическую системы, благодаря чему наблюдаются положительные клинические эффекты со стороны когнитивной и эмоциональной сферы.

Вторым компонентом препарата является кофеин, который оказывает умеренный психостимулирующий и аналептический эффект. Кофеин повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает усталость и сонливость. Он также способствует повышению биодоступности α -дигидроэргокриптина, что позволяет говорить о синергическом взаимодействии компонентов препарата.

Положительный эффект Вазобрала в отношении когнитивных функций был подтвержден в целом ряде исследований. В Кохрановском метаанализе, включавшем результаты 12 исследований терапии деменции дигидроэргокриптином, был показан значительный положительный эффект при использовании препарата (OR 3,78, 95% ДИ, 2,72–5,27) [44].

Обследование 293 пациентов, которые в течение 3 месяцев получали Вазобрал, показало достоверное уменьшение выраженности когнитивных и аффективных нарушений, а также улучшение качества жизни пациентов. Оценка когнитивных функций по шкале МоСА выросла в среднем на 3,3 балла (на 14% от исходного уровня), при этом максимальная динамика была отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%), внимания (на 18%) и памяти (на 25%). При оценке эмоциональной сферы улучшение составило около 40% от исходного уровня. Это послужило причиной того, что 97% врачей через 3 месяца дали положительную оценку терапии. Следует отметить, что улучшение по шкале субъективных проявлений нарастало на протяжении всех 3 месяцев терапии: через 1 месяц выраженность жалоб уменьшилась на 29%, через 3 – на 56%, что свидетельствует о целесообразности длительного приема Вазобрала – на протяжении не менее 3 месяцев [43]. Положительное влияние на психоэмоциональное состояние было отмечено и в другом исследовании [45].

Открытое сравнительное многоцентровое исследование эффективности и переносимости различных режимов применения Вазобрала у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения (ПРИВАТ),

включавшее 1341 пациента, показало существенное улучшение состояния у 82,1% участников [46].

На фоне терапии Вазобралом у больных с цереброваскулярной патологией отмечалось уменьшение головной боли, головокружения, шума в ушах [47].

Несомненным преимуществом Вазобрала является его вегетостабилизирующее действие за счет положительного влияния на симпатическую нервную систему при снижении активности парасимпатической системы, что приводит к усилению пульсового кровенаполнения, нормализации тонуса сосудов и венозного оттока [48].

Кроме того, дополнительные клинические эффекты Вазобрала позволяют использовать его у коморбидных пациентов с вестибулярными и лабиринтными нарушениями ишемического генеза, болезнью Меньера. Применение препарата у таких больных позволяет избежать полипрогмазии, достичь большей приверженности пациентов терапии и снизить количество побочных эффектов. Кроме того, использование препаратов с мультимодальным действием имеет большое экономическое значение. Следует отметить, что Вазобрал отличается хорошей переносимостью, побочные эффекты отмечаются менее чем в 1% случаев [46]. Это позволяет безопасно использовать его даже у категории относительно тяжелых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические формы цереброваскулярной недостаточности чаще всего связаны с церебральной микроангиопатией, или болезнью мелких сосудов, которая характеризуется наличием лакун, микроинфарктов и микрокровоизлияний, лейкоареоза и расширенных периваскулярных пространств.

Одними из основных и наиболее часто встречающихся клинических симптомов являются сосудистые когнитивные нарушения и сосудистая депрессия. Сосуществование этих синдромов приводит к утяжелению течения основного заболевания. Наличие лежащей в основе данной патологии церебральной микроангиопатии делает актуальным использование в лечении этих больных препаратов с сосудистыми эффектами. Наиболее предпочтительным является использование препаратов с мультимодальным действием. Одним из таких препаратов является Вазобрал.



Поступила / Received 05.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2020

Принята в печать / Accepted 02.06.2020

Список литературы

1. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях*. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 176 с. Режим доступа: <https://03book.ru/upload/iblock/2a7/2a7672b57ae3949f1feac98d47ed1e19.pdf>.
2. Сковорова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. В: Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Сковорова В.И. (ред.) *Неврология. Национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441435.html>.
3. Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I., Fateeva V.V., Khacheva K.K. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatric Dis Treatment*. 2019;15:1381–1402. doi: 10.2147/NDT.S197032.
4. Jellinger K.A. Pathology and Pathogenesis of Vascular Cognitive Impairment – A Critical Update. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017.
5. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(17):2257–2274. doi: 10.1042/CS20160381

6. Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res.* 2018;114(11):1462–1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113.
7. Rosenberg G.A. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(7):1139–1151. doi: 10.1038/jcbfm.2011.197.
8. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(1):61–68. doi: 10.25692/ACEN.2018.1.9.
9. Sonnen J.A., Larson E.B., Crane P.K., Haneuse S., Li G., Schellenberg G.D. et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol.* 2007;62(4):406–413. doi: 10.1002/ana.21208.
10. Smith E.E., Schneider J.A., Wardlaw J.M., Greenberg S.M. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):272–282. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70307-6.
11. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(1):147–164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.
12. Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E., Buchman A.S., Bennett D.A., Schneider J.A. The relationship of cerebral vessel pathology to brain microinfarcts. *Brain Pathol.* 2017;27(1):77–85. doi: 10.1111/bpa.12365.
13. Raman M.R., Preboske G.M., Przybelski S.A., Gunter J.L., Senjem M.L., Vemuri P. et al. Antemortem MRI findings associated with microinfarcts at autopsy. *Neurology.* 2014;82(22):1951–1958. doi: 10.1212/WNL.0000000000000471.
14. Skrobot O.A., Attems J., Esiri M., Hortobagyi T., Ironside J.W., Kalaria R.N. et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain.* 2016;139(11):2957–2969. doi: 10.1093/brain/aww214.
15. 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.
16. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 448 с.
17. Боголепова А.Н. Патогенетические подходы к терапии хронической цереброваскулярной недостаточности. *Нервные болезни.* 2019;(3):16–20. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2019_16.pdf.
18. Vinciguerra L., Lanza G., Puglisi V., Fisicaro F., Pennisi M., Bella R., Cantone M. Update on the Neurobiology of Vascular Cognitive Impairment: From Lab to Clinic. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2977. doi: 10.3390/ijms21082977.
19. Andriuta D., Roussel M., Barbay M., Desprez-Wannepain S., Godefroy O. Differentiating between Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment: Is the "Memory Versus Executive Function" Contrast Still Relevant? *J Alzheimers Dis.* 2018;63(2):625–633. doi: 10.3233/jad-171097.
20. Jokinen H., Gouw A.A., Madureira S., Ylikoski R., van Straaten E.C., van der Flier W.M. et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology.* 2011;76(22):1872–1878. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
21. Blom K., Koek H.L., Zwartbol M.H.T., van der Graaf Y., Kesseler L., Biessels G.J., Geerlings M.I. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiol Aging.* 2019;84:33–40. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011.
22. Snowden D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A., Riley K.P., Greiner P.A., Markesbery W.R. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA.* 1997;277(10):813–817. doi: 10.1001/jama.1997.03540340047031.
23. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
24. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М.; 2019. 416 с. Режим доступа: <https://www.03book.ru/upload/iblock/53f/53f4d14d3c6d20c2b98229aa736a98b68.pdf>.
25. Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H., Ellis W., Vinters H.V., Zarow C. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain.* 2007;130(3):731–739. doi: 10.1093/brain/awl385.
26. Ramirez-Gomez L., Zheng L., Reed B., Kramer J., Mungas D., Zarow C. et al. Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;44(1-2):1–11. doi: 10.1159/000477344.
27. Rensma S.P., van Sloten T.T., Houben A.J.H.M., Köhler S., van Bortel M.P.J., Berendschot T. et al. Microvascular Dysfunction Is Associated With Worse Cognitive Performance: The Maastricht Study. *Hypertension.* 2020;75(1):237–245. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13023.
28. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
29. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. 2-е изд.* М.: МЕДпресс-информ; 2017. 208 с. Режим доступа: <https://www.03book.ru/upload/iblock/188/18861f5dced9b738e01c41eab61537ef.pdf>.
30. Kim Y., Jang H., Kim S.J., Cho S.H., Kim S.E., Kim S.T. et al. Vascular Effects on Depressive Symptoms in Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(2):597–605. doi: 10.3233/jad-180394.
31. Xu Z., Wang J., Lyu H., Wang R., Hu Y., Guo Z. et al. Alterations of White Matter Microstructure in Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment with and without Depressive Symptoms. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(4):1565–1573. doi: 10.3233/JAD-190890.
32. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):619–624. doi: 10.1136/jnnp.2007.124651.
33. Baezner H., Blahak C., Poggesi A., Pantoni L., Inzitari D., Chabriet H. et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology.* 2008;70(12):935–942. doi: 10.1212/01.wnl.0000305959.46197.e6.
34. Douven E., Aalten P., Staals J., Schievink S.H.J., van Oostenbrugge R.J., Verhey F.R.J., Köhler S. Co-occurrence of depressive symptoms and executive dysfunction after stroke: associations with brain pathology and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(8):859–865. doi: 10.1136/jnnp-2017-317548.
35. Liang Y., Chen Y.K., Mok V.C., Wang D.F., Ungvari G.S., Chu W.C. et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Poststroke Depressive Symptoms: A 15-Month Prospective Study. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:46. doi: 10.3389/fnagi.2018.00046.
36. Johnson L.A., Large S.E., Izurieta Munoz H., Hall J.R., O'Bryen S.E. Vascular Depression and Cognition in Mexican Americans. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019;47(1-2):68–78. doi: 10.1159/000494272.
37. Holmquist S., Nordström A., Nordström P. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016. *PLoS Med.* 2020;17(1):e1003016. doi: 10.1371/journal.pmed.1003016.
38. MacAulay R.K., Halpin A., Cohen A.S., Calamia M., Boeve A., Zhang L. et al. Predictors of Heterogeneity in Cognitive Function: APOE-ε4, Sex, Education, Depression, and Vascular Risk. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020. doi: 10.1093/arclin/acia014.
39. Боголепова А.Н. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(53):26–31. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-26-31.
40. Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry.* 2013;18:963–974. doi: 10.1038/mp.2013.20.
41. Burrage E., Marshall K.L., Santanam N., Chantler P.D. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ.* 2018;4(2):43–53. doi: 10.4103/bc.bc_6_18.
42. Linnemann C., Lang U.E. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front Pharmacol.* 2020;11:279. doi: 10.3389/fphar.2020.00279.
43. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н., Васенина Е.Е., Копишинская С.В., Лукашевич И.Г. и др. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(10):25–29. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/031997-72982014105>.
44. Schneider L., Olin J.T., Novit A., Luczak S. Hydergine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2000(3):CD000359. doi: 10.1002/14651858.CD000359.
45. Аведисова А.С., Файзуллоев А.А., Бугаева Т.П. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобралом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2004;13(2):1–4. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8059/>.
46. Камчатнов П.Р. Результаты применения препарата вазобрал у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(10):70–72. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/10/031997-729820111014>.
47. Лебедева А.В., Камчатнов П.Р., Бурд С.Г., Приказчиков С.В., Черкасова А.Е., Соловьева Т.Ю. Оценка качества жизни и приверженности лечению препаратом вазобрал пациентов с головокружением. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2):28–34. doi: 10.17116/jnevro201911902128.
48. Костенко Е.В., Энеева М.А. Хронические цереброваскулярные болезни: патогенетическая гетерогенность и терапевтические стратегии. *Медицинский совет.* 2018;18(5):50–55. doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-50-55.

References

- Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Cognitive impairment in cerebrovascular diseases*. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://03book.ru/upload/iblock/2a7/2a7672b57ae3949f1feac98d47ed1e19.pdf>.
- Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Gudkova V.V., Alekhin A.V. Chronic cerebrovascular insufficiency. In: Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. (eds.) *Neurology. National leadership*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441435.html>.
- Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I., Fateeva V.V., Khacheva K.K. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatric Dis Treatment*. 2019;15:1381–1402. doi: 10.2147/NDT.S197032.
- Jellinger K.A. Pathology and Pathogenesis of Vascular Cognitive Impairment – A Critical Update. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017.
- Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(17):2257–2274. doi: 10.1042/CS20160381.
- Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462–1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113.
- Rosenberg G.A. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(7):1139–1151. doi: 10.1038/jcbfm.2011.197.
- Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(1):61–68. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2018.1.9.
- Sonnen J.A., Larson E.B., Crane P.K., Haneuse S., Li G., Schellenberg G.D. et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007;62(4):406–413. doi: 10.1002/ana.21208.
- Smith E.E., Schneider J.A., Wardlaw J.M., Greenberg S.M. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):272–282. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70307-6.
- Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):147–164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.
- Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E., Buchman A.S., Bennett D.A., Schneider J.A. The relationship of cerebral vessel pathology to brain microinfarcts. *Brain Pathol*. 2017;27(1):77–85. doi: 10.1111/bpa.12365.
- Raman M.R., Preboske G.M., Przybelski S.A., Gunter J.L., Senjem M.L., Vemuri P. et al. Antemortem MRI findings associated with microinfarcts at autopsy. *Neurology*. 2014;82(22):1951–1958. doi: 10.1212/WNL.0000000000000471.
- Skrobot O.A., Attems J., Esiri M., Hortobagyi T., Ironside J.W., Kalaria R.N. et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain*. 2016;139(11):2957–2969. doi: 10.1093/brain/aww214.
- 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.
- Levin O.S. *Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice*. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 448 p. (In Russ.)
- Bogolepova A.N. Pathogenetic approaches to the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2019;3(3):16–20. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2019_16.pdf.
- Vinciguerra L., Lanza G., Puglisi V., Fiscaro F., Pennisi M., Bella R., Cantone M. Update on the Neurobiology of Vascular Cognitive Impairment: From Lab to Clinic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2977. doi: 10.3390/ijms21082977.
- Andriuta D., Roussel M., Barbay M., Desprez-Wannepain S., Godefroy O. Differentiating between Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment: Is the "Memory Versus Executive Function" Contrast Still Relevant? *J Alzheimers Dis*. 2018;63(2):625–633. doi: 10.3233/jad-171097.
- Jokinen H., Gouw A.A., Madureira S., Ylikoski R., van Straaten E.C., van der Flier W.M. et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*. 2011;76(22):1872–1878. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
- Blom K., Koek H.L., Zwartbol M.H.T., van der Graaf Y., Kesseler L., Biessels G.J., Geerlings M.I. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiol Aging*. 2019;84:33–40. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011.
- Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A., Riley K.P., Greiner W.R., Markesbery W.R. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA*. 1997;277(10):813–817. doi: 10.1001/jama.1997.03540340047031.
- Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
- Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Vorobev S.V. *Cognitive impairment: a guide for doctors*. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.) Available at: <https://www.03book.ru/upload/iblock/53f/53f4d14d3d620c2b98229a736a98b68.pdf>.
- Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H., Ellis W., Vinters H.V., Zarow C. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*. 2007;130(3):731–739. doi: 10.1093/brain/awl385.
- Ramirez-Gomez L., Zheng L., Reed B., Kramer J., Mungas D., Zarow C. et al. Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(1-2):1–11. doi: 10.1159/000477344.
- Rensma S.P., van Sloten T.T., Houben A.J.H.M., Köhler S., van Bortel M.P.J., Berendschot T. et al. Microvascular Dysfunction Is Associated With Worse Cognitive Performance: The Maastricht Study. *Hypertension*. 2020;75(1):237–245. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13023.
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.000000000000034.
- Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Depressive disorders in patients with cerebrovascular disease*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 208 p. (In Russ.) Available at: <https://www.03book.ru/upload/iblock/188/18861f5dced9b738e01c41eab61537ef.pdf>.
- Kim Y., Jang H., Kim S.J., Cho S.H., Kim S.E., Kim S.T. et al. Vascular Effects on Depressive Symptoms in Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(2):597–605. doi: 10.3233/jad-180394.
- Xu Z., Wang J., Lyu H., Wang R., Hu Y., Guo Z. et al. Alterations of White Matter Microstructure in Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment with and without Depressive Symptoms. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(4):1565–1573. doi: 10.3233/JAD-190890.
- Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):619–624. doi: 10.1136/jnnp.2007.124651.
- Baezner H., Blahak C., Poggesi A., Pantoni L., Inzitari D., Chabriet H. et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology*. 2008;70(12):935–942. doi: 10.1212/01.wnl.0000305959.46197.e6.
- Douven E., Aalten P., Staals J., Schievink S.H.J., van Oostenbrugge R.J., Verhey F.R.J., Köhler S. Co-occurrence of depressive symptoms and executive dysfunction after stroke: associations with brain pathology and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):859–865. doi: 10.1136/jnnp-2017-317548.
- Liang Y., Chen Y.K., Mok V.C., Wang D.F., Ungvari G.S., Chu W.C. et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Poststroke Depressive Symptoms: A 15-Month Prospective Study. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:46. doi: 10.3389/fnagi.2018.00046.
- Johnson L.A., Large S.E., Izurieta Munoz H., Hall J.R., O'Bryen S.E. Vascular Depression and Cognition in Mexican Americans. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(1-2):68–78. doi: 10.1159/000494272.
- Holmquist S., Nordström A., Nordström P. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016. *PLoS Med*. 2020;17(1):e1003016. doi: 10.1371/journal.pmed.1003016.
- MacAulay R.K., Halpin A., Cohen A.S., Calamia M., Boeve A., Zhang L. et al. Predictors of Heterogeneity in Cognitive Function: APOE-ε4, Sex, Education, Depression, and Vascular Risk. *Arch Clin Neuropsychol*. 2020. doi: 10.1093/arclin/aaaa014.
- Bogolepova A.N. Vascular depression and cognitive dysfunction. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):26–31. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-26-31.
- Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18:963–974. doi: 10.1038/mp.2013.20.

41. Burrage E., Marshall K.L., Santanam N., Chantler P.D. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ.* 2018;4(2):43–53. doi: 10.4103/bc.bc_6_18.
42. Linnemann C., Lang U.E. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front Pharmacol.* 2020;11:279. doi: 10.3389/fphar.2020.00279.
43. Levin O.S., Barantsevich E.R., Bel'skaia G.N., Vasenina E.E., Kopishin-skaia S.V., Lukashevich I.G. et al. Efficacy of the combination drug vasobral in chronic vascular encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(10):25–29. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/031997-72982014105>.
44. Schneider L., Olin J.T., Novit A., Luczak S. Hydergine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2000(3):CD000359. doi: 10.1002/14651858.CD000359.
45. Avedisova A.S., Fayzullov A.A., Bugaeva T.P. Dynamics of cognitive functions in patients with emotionally labile disorders of vascular genesis on the background of Vasobral therapy. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* = *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2004;13(2):42–47. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8059>.
46. Kamchatnov P.R. The use of vasobral in patients with chronic cerebrovascular disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(10):70–72. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2011/10/031997-729820111014>.
47. Lebedeva A.V., Kamchatnov P.R., Burd S.G., Prikazchikov S.V., Cherkasova A.E., Solovyeva T.Yu. Assessment of quality of life and treatment adherence in patients with dizziness treated with vasobral. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2):28–34. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911902128.
48. Kostenko E.V., Eneeva M.A. Chronic cerebrovascular disease: pathogenetic heterogeneity and therapeutic strategies. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2018;(18):50–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-50-55.

Информация об авторе:

Боголепова Анна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; руководитель отдела когнитивных нарушений, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий»; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10; Scopus Author ID: 6602240836; e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Information about the author:

Anna N. Bogolepova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine, 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, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Cognitive Disorders, Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Brain and Neurotechnology"; 1, Bldg. 10, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 6602240836; e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга»

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

Диагноз «хроническая ишемия головного мозга» широко распространен в отечественной неврологической практике. Значительная часть пациентов, наблюдаемых с этим диагнозом, страдают первичной или вторичной головной болью, головокружениями различного генеза, эмоциональными расстройствами и другими заболеваниями, которые не диагностируются и поэтому не имеют эффективного лечения. Совершенствование ведения пациентов с диагнозом хронической ишемии головного мозга требует диагностики и лечения других заболеваний, которые протекают под маской этого заболевания. Анализируются данные наблюдения 90 пациентов, у которых выявление первичных головных болей (хронической мигрени, хронической головной боли напряжения) и лекарственно индуцированной головной боли позволило провести адекватное и эффективное комбинированное лечение, включающее рациональную фармакотерапию, образовательные беседы, сессии когнитивно-поведенческой терапии, занятия по релаксации и лечебной гимнастике, с выраженным положительным эффектом. Обсуждаются результаты обследования 700 пациентов, у которых выявление причин головокружения (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, эмоциональные расстройства с неустойчивостью) позволило провести эффективное лечение, при этом большинство пациентов длительно наблюдались с диагнозом хронической ишемии головного мозга или вертебробазилярной недостаточности. При ведении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, представляющими основное клиническое проявление хронического цереброваскулярного заболевания, ведущее значение отводится как нелекарственным методам (регулярная физическая активность, отказ от курения), так и лекарственной терапии, направленной на нормализацию артериального давления и липидного спектра крови, предупреждение образования тромбов и улучшение когнитивных функций. В качестве лекарственных средств, применяемых для улучшения когнитивных функций, обсуждаются возможности нафтидрофурила и нимодипина.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, профилактика инсульта, нафтидрофурил, нимодипин

Для цитирования: Парфенов В.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский совет*. 2020;(8):39–45. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-39-45.

Конфликт интересов: Статья публикуется при поддержке «Еско Фарма». Это никак не повлияло на мнение автора.

Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia

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

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 2119991, Russia

Abstract

The diagnosis of chronic cerebral ischemia is widely used in domestic neurological practice. A significant part of the patients observed with a diagnosis of chronic cerebral ischemia suffer from primary or secondary headache, dizziness of various origins, emotional disorders and other diseases that are not diagnosed and therefore do not have effective treatment. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia requires the diagnosis and treatment of other diseases that are erroneously defined as chronic cerebral ischemia. The observation data of 90 patients are analyzed, in which the identification of primary headaches (chronic migraine, chronic tension headache) and drug-induced headache allowed an adequate and effective combination treatment, including rational pharmacotherapy, educational conversations, cognitive-behavioral therapy sessions, relaxation classes and therapeutic exercises, with a pronounced positive effect. The results of a survey of 700 patients are discussed, in which the identification of the causes of dizziness (benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, vestibular neuronitis, emotional disorders with instability) made it possible to carry out effective treatment, while most patients were observed for a long time with a diagnosis of chronic cerebral ischemia or vertebrobasilar insufficiency. In the management of patients with vascular cognitive impairment, which is the main clinical manifestation of chronic cerebrovascular disease, the leading role is given to both non-drug methods (regular physical activity, smoking cessation) and drug therapy aimed at normalizing blood pressure and blood lipid spectrum, preventing blood clots and improving cognitive function. The possibilities of naftidrofuril and nimodipine as drugs for improving cognitive function are discussed.

Keywords: chronic cerebral ischemia, vascular cognitive impairment, vascular dementia, Alzheimer's disease, stroke prevention, naftidrofuril, nimodipine

For citation: Parfenov V.V. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):39–45. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-39-45.

Conflict of interest: The article is published with the support of Esco Pharma. This did not affect the author's opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологической практике [1, 2]. Значительная часть пациентов, наблюдаемых с диагнозом ХИГМ, страдают первичной или вторичной головной болью, головокружениями различного генеза, эмоциональными расстройствами и другими заболеваниями [3–5]. Выявление и эффективное лечение этих заболеваний представляет актуальную проблему отечественной неврологии.

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХИГМ

В тех случаях, когда у пациента с диагнозом ХИГМ имеются головные боли, наиболее часто встречаются два варианта [4, 5]. В первом имеется сочетание сосудистых когнитивных нарушений (СКН) и первичной головной боли (мигрень, головные боли напряжения – ГБН) часто в комбинации с лекарственно индуцированной головной болью. В таких случаях чаще всего головные боли служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются когнитивные нарушения (КН) и признаки церебральной микроангиопатии (болезни мелких артерий) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). При втором варианте у пациента имеются только первичные и/или вторичные головные боли, а диагноз ХИГМ поставлен ошибочно. В таких случаях обычно ошибочна интерпретация головной боли как проявления сосудистого заболевания головного мозга и данных МРТ. К сожалению, в нашей стране пациентам с диагнозом ХИГМ редко проводится качественное нейропсихологическое обследование, позволяющее выявить наличие КН и подтвердить диагноз СКН с учетом данных МРТ и исключения других заболеваний, проявляющихся КН.

Подтверждением ошибочной диагностики ХИГМ у пациентов с хронической головной болью служит исследование В.А. Головачевой, в которое вошли 90 пациентов (76 женщин и 14 мужчин) в возрасте 23–78 лет [6]. Диагноз ХИГМ был ошибочно установлен более чем у половины пациентов, а среди лиц старше 45 лет – у большинства (в 91% случаев). Хронической мигренью страдали 33,3% пациентов, хронической ГБН – 41,1% пациентов, хронической ГБН и эпизодической мигренью – 25,6%. Большинство (81%) пациентов злоупотребляли анальгетиками и поэтому имели и лекарственно индуцированную головную боль. Пациентам проведено комбинированное лечение, включающее рациональную фармакотерапию, образовательные беседы, сессии когнитивно-поведенческой терапии, занятия по релаксации и лечебной гимнастике. Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев; на стационарном (в течение 2 недель) и последующем амбулаторном (в течение 6 недель) этапах они получали указанное комбинированное лечение. Через 3 месяца от его начала существенный положительный эффект (снижение количества дней головной боли в месяц на половину и более) был достигнут у 62,2% пациентов, через 12 месяцев – у 72,2% пациентов. Наряду с

уменьшением частоты головной боли наблюдались уменьшение количества принимаемых обезболивающих препаратов и зависимости от них, улучшение эмоционального состояния (снижение симптомов тревоги, депрессии), повышение повседневной активности, улучшение качества жизни.

ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХИГМ

Головокружение у пациента с диагнозом ХИГМ обычно расценивают как проявление цереброваскулярного заболевания. Однако в клинической практике чаще встречаются случаи, когда головокружение вызвано проявлением других заболеваний, а по данным МРТ выявлены признаки церебральной микроангиопатии, которые могут проявляться КН или протекать без них [3, 4].

Л.М. Антоненко были обследованы 700 пациентов (205 мужчин и 495 женщины) в возрасте от 25 до 88 лет (средний возраст 55 лет), обратившихся в 2009–2017 г. на амбулаторный прием в Клинику нервных болезней Сеченовского Университета с жалобами на головокружение и неустойчивость [7]. Всем пациентам было проведено стандартное соматическое и неврологическое исследование, нейровестибулярные тесты и инструментальные обследования, необходимые для выявления причины головокружения. До обращения в клинику большинство (81%) пациентов наблюдались и получали лечение по поводу ХИГМ (дисциркуляторная энцефалопатия, вертебробазилярная недостаточность). После специализированного вестибулярного обследования в качестве ведущей причины головокружения установлены доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение – ДППГ (33%), болезнь Меньера (12%), вестибулярный нейронит (10%), эмоциональные расстройства с неустойчивостью (25%). На основании установленных заболеваний проводилось соответствующее лечение, которое позволило устранить головокружение у всех пациентов с ДППГ и было эффективным и при других причинах неустойчивости. У пациентов, которые также страдали реальным цереброваскулярным заболеванием (диагноз ХИГМ), повысилась приверженность к длительному лечению, направленному на профилактику инсульта и КН.

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХИГМ

Различные заболевания и состояния, приводящие к церебральной ишемии или кровоизлиянию, могут вызывать СКН, среди которых выделяют субъективные КН, умеренные КН и выраженные КН (деменцию) [8, 9]. Развитие СКН возможно вследствие множественных инфарктов головного мозга, инфаркта в стратегической для когнитивных функций области мозга, внутричерепного кровоизлияния, гипоперфузии головного мозга и болезни мелких церебральных артерий, которая расценивается как наиболее частая причина СКН [10, 11]. К основным факторам риска СКН относят перенесенный инсульт, увеличение возраста, курение, артериальную

гипертензию (АГ), сахарный диабет, фибрилляцию предсердий (ФП) [10, 11].

У пациентов с СКН почти в 2/3 случаев отмечаются морфологические проявления болезни Альцгеймера (БА), а среди пациентов с БА примерно в 1/3 случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [12]. По данным аутопсии, в 50–70% случаев деменции обнаруживаются признаки существенного цереброваскулярного заболевания [13]. Почти треть пожилых людей имеют характерные для БА патологические изменения, но сохраняют нормальные когнитивные функции, однако среди лиц, которые имеют сочетание сосудистых и дегенеративных изменений головного мозга, вероятность развития КН увеличивается в два раза [14].

Если СКН развиваются после инсульта, они обычно сочетаются с двигательными и/или другими синдромами, а их особенности определяются локализацией очагового поражения головного мозга [8]. Для болезни мелких церебральных артерий характерны нарушения функции программирования и контроля, исполнительных функций, замедленность умственной деятельности при относительно сохранной памяти; такие СКН на выраженной стадии часто сочетаются с неустойчивостью и акинетико-ригидным синдромом. При сочетании БА и СКН в структуре КН часто преобладают нарушения памяти, характерные для БА [8].

Диагноз СКН основывается на: 1) наличии КН по данным нейропсихологического тестирования или клинического обследования; 2) наличии клинических, анамnestических, КТ- и МРТ-признаков цереброваскулярного заболевания; 3) отсутствии данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая БА [15].

Наличие СКН служит основанием для диагностики ХИГМ, при этом требуется дифференциальная диагностика с БА и другими дегенеративными заболеваниями, проявляющимися КН. Как показывают результаты наших наблюдений, не менее половины пациентов, наблюдающихся с диагнозом ХИГМ, имеют БА или комбинацию БА с хроническим цереброваскулярным заболеванием [3, 4].

Дифференциальный диагноз между СКН и БА крайне сложен, учитывая их частое сочетание, трудности оценки биологических маркеров БА. Лечение КН во многом совпадает при БА и хронических цереброваскулярных заболеваниях.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Контроль основных сосудистых факторов риска инсульта предупреждает как СКН, так и прогрессирование КН при БА [16]. Среди нелекарственных методов ведущее значение имеют отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки, эффективное лечение АГ, сахарного диабета и ФП; около трети случаев деменции можно предупредить путем коррекции основных факторов риска [17]. В этом показательном исследовании FINGER, в котором у 1260 пожилых людей (60–77 лет) сравнивалась эффективность ком-

плексной интенсивной нелекарственной профилактики (диета, увеличение физической активности, мониторинг сосудистых факторов, когнитивный тренинг) с простой рекомендацией поддерживать здоровый образ жизни [18]. Через 2 года отмечено достоверное преимущество интенсивной нелекарственной профилактики в отношении улучшения когнитивных функций, оцениваемых по данным нейропсихологического тестирования.

Длительное образование, умственная работа создают церебральный резерв, позволяющий замедлить клинические проявления органического поражения головного мозга, вызванного БА. Эпидемиологические исследования показывают, что длительное образование, активная умственная и социальная деятельность в течение жизни сочетаются с замедлением развития КН и снижением риска развития деменции [8].

Основу лечения при выраженных КН составляют психосоциальные и поведенческие направления [3, 10]. В идеальном варианте, который встречается редко, члены семьи, ухаживающие лица и лечащие врачи, а также психологи образуют единую команду, обеспечивающую различные нелекарственные методы лечения. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Целесообразно поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций. Психологическая и психотерапевтическая помощь часто требуется не только пациенту, но и членам его семьи.

Нормализация повышенного артериального давления (АД), требующая в большинстве случаев постоянного приема антигипертензивных средств, представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и КН; при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД [19, 20].

Применение анти тромботических средств и статинов составляет основу ведения больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку [21]. У пациентов с СКН применение анти тромботических средств и статинов обосновано только в случае сочетанных заболеваний, например перенесенный инфаркт миокарда, ФП, при которых имеются основания к их назначению [9].

Для лечения депрессии у пациентов с СКН и БА в качестве препаратов первого выбора рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [22]. Во многом это связано с тем, что СИОЗС хорошо переносятся, имеют относительно мало побочных эффектов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [23]. Применения трициклических антидепрессантов у пациентов с выраженными КН следует избегать из-за высокого риска ухудшения когнитивных функций при их использовании [24].

При выраженных психотических расстройствах у пациентов с СКН можно использовать антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, арипипразол); при этом во всех случаях следует соотносить риск/пользу от

их применения, учитывая, что их назначение повышает риск прогрессирования цереброваскулярного заболевания и смертельного исхода [24].

Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепизил, галантамин, ривастигмин) и блокатор NMDA-рецепторов акаинола мемантин эффективны при деменции альцгеймеровского типа, а также при сочетании СКН и БА [25, 26].

В нашей стране у пациентов с диагнозом ХИГМ используется большое число лекарственных средств, однако лишь часть из них была исследована в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с КН и вызвала улучшение когнитивных функций, продемонстрировав хороший профиль безопасности [3, 4]. К таким лекарственным средствам относятся нафтидрофурил и нимодипин.

ПРИМЕНЕНИЕ НАФТИДРОФУРИЛА

Нафтидрофурил широко используется при лечении заболеваний периферических артерий в качестве сосудорасширяющего средства для консервативной терапии [27]. Механизм действия нафтидрофурила связывается с блокадой рецепторов серотонина 5-HT₂, через которые опосредуются локальные тромбоцитарно-вазоконстрикторные реакции в участках эндотелиопатии. Поскольку экспрессия 5-HT₂-рецепторов серотонина характерна для поврежденных участков сосудистой стенки, нафтидрофурил селективно предупреждает вазоспазм в зонах ишемии и вазоконстрикции, что исключает возможность возникновения побочных эффектов, связанных с вазодилатацией – артериальной гипотензией, феномена сосудистого обкрадывания [28].

В плацебо-контролируемом исследовании, включившее 78 пациентов с диагнозом «сенильная деменция», отмечено, что нафтидрофурил достоверно улучшает зрительную и вербальную память, концентрацию внимания по сравнению с группой плацебо через 1 и 3 месяца лечения [29]. У 74 пациентов с сосудистой и смешанной деменцией прием нафтидрофурила по 600 мг/сут привел к улучшению когнитивных функций, общего состояния пациентов, при этом отмечена хорошая переносимость препарата пациентами в течение года терапии [30]. В исследовании H.J. Möller et al. пациенты с сосудистой деменцией в течение 6 месяцев получали нафтидрофурил по 400 или 600 мг/сут либо плацебо; терапия нафтидрофурилом замедляла прогрессирование КН как в дозе 400 мг/сут, так и в дозе 600 мг/сут [31].

Кохрановский анализ исследований, посвященных применению нафтидрофурила при деменции, был проведен в 2011 г. [32]. При анализе девяти рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые включили лечение 847 пациентов с БА, сосудистой и смешанной деменцией, было отмечено незначительное улучшение поведенческих и когнитивных функций у пациентов с деменцией, повышение функциональной активности пациентов. Отмечена хорошая переносимость нафтидрофурила.

Нафтидрофурил зарегистрирован в России в 2014 г. под торговым названием Дузофарм для лечения нарушений периферического кровообращения (синдром перемежающейся хромоты) и цереброваскулярных заболеваний по 200–600 мг/сут. Ранее нами были опубликованы результаты применения Дузофарма у 30 пациентов (22 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст $67,1 \pm 6,6$ лет) с наличием умеренных КН у пациентов с диагнозом ХИГМ [33]. Все 30 пациентов страдали АГ, 6 (20%) пациентов ранее (более 3 месяцев назад) перенесли инсульт, 4 (13,3%) пациента имели сахарный диабет, у 10 (33,3%) установлена ишемическая болезнь сердца в виде стенокардии напряжения II–III функционального класса, у двух пациентов – пароксизмальная форма ФП. До начала лечения у 17 (56,7%) пациентов отмечались эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного характера, у трех пациентов (10%) обнаружены первичные головные боли, у двух (6,7%) пациентов – периферическая вестибулопатия, у двух (6,7%) пациентов – эссенциальный тремор. Пациентам была проведена МРТ головного мозга, у всех обнаружены перивентрикулярный лейкоареоз (в 63,3% умеренный и в 36,7% легкий), у 86,3% пациентов – субкортикальный лейкоареоз (выраженный в 6,7%, умеренный в 30% и легкий в 46,7%), у шести (20%) пациентов найдены постинсультные кисты. При качественной оценке данных нейропсихологического исследования выявлен синдром умеренных КН полифункционального неамнестического типа, характерный для умеренных СКН или ХИГМ. Пациенты принимали Дузофарм в дозе 100 мг три раза в день в течение 30 дней. Через месяц лечения установлено достоверное улучшение когнитивных функций по Монреальской шкале оценки психических функций, тесту символно-цифрового кодирования и эмоционального состояния, оцениваемого по госпитальной шкале тревоги и депрессии (табл.).

Отмечены хорошая переносимость лечения, отсутствие существенных побочных эффектов при применении Дузофарма. Ведение данной группы пациентов, кроме улучшения когнитивных функций, было направлено на профилактику инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, терапию сопутствующих психоневрологических расстройств. Дузофарм при цереброваскулярных заболеваниях применяется в суточной дозе 300 мг курсами в течение 2–6 месяцев.

● **Таблица.** Показатели нейропсихологических шкал на фоне приема Дузофарма (баллы $M \pm SD$)

● **Table.** Indicators of neuropsychological scales against the background of Dusopharm intake ($M \pm SD$ scores)

Шкала	До лечения	После лечения	p
Монреальская шкала, общий балл	$23,7 \pm 2,2$	$25,7 \pm 2,3$	$<0,001$
Монреальская шкала, субтест память	$2,3 \pm 1,0$	$3,3 \pm 1,2$	$<0,001$
Тест символно-цифрового кодирования	$27,4 \pm 10,0$	$30,3 \pm 9,5$	$<0,001$
Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, субтест депрессия	$6,56 \pm 3,7$	$5,76 \pm 2,9$	$<0,05$

ПРИМЕНЕНИЕ НИМОДИПИНА

Нимодипин – дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов L-типа, который влияет преимущественно на головной мозг и церебральные сосуды, наиболее известен как лекарственное средство, применяемое при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии.

Обсуждается возможность нимодипина уменьшать повышенное содержание внутриклеточного кальция, приводящее к повреждению нейронов, и вследствие этого использоваться для лечения и профилактики КН [34]. Клиническая эффективность нимодипина изучалась в ряде небольших плацебо-контролируемых исследований у пациентов с деменцией различной этиологии: сосудистой, дегенеративной и смешанной [35–37]. Отмечено, что терапия нимодипином способствует улучшению памяти и других когнитивных функций, благоприятно влияет на поведение и настроение больных, характеризуется хорошей переносимостью, незначительно снижает АД.

В Кохрановском метаанализе 14 плацебо-контролируемых исследований изучалась эффективность нимодипина у пациентов с сосудистой деменцией (девять исследований) или БА либо смешанной деменцией [38]. Установлено, что применение нимодипина в дозе 90 мг в сутки в течение 12 недель имеет достоверное преимущество над плацебо по показателям нейропсихологических тестов, общего впечатления об изменениях и клинической шкале активности пожилых людей (SCAG scale). Положительный эффект отмечен как при сосудистой

деменции, так и при БА. Установлены хорошая переносимость нимодипина и низкая частота побочных эффектов.

В этом году опубликован дизайн планируемого плацебо-контролируемого исследования, в котором будет оцениваться эффективность нимодипина в дозе 90 мг в сутки у пациентов с КН на фоне болезни мелких церебральных артерий [39].

Нимодипин имеет показания для применения как при субарахноидальном кровоизлиянии, так и при выраженных КН. В качестве таблетированной формы нимодипина в РФ зарегистрирован Нимопин. Обычная суточная доза Нимопина при лечении пациентов с КН составляет 90 мг. При выраженных КН Нимопин может использоваться курсами в течение 2–6 месяцев или постоянно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование ведения пациентов с диагнозом ХИГМ требует диагностики и лечения других заболеваний, которые протекают под маской ХИГМ. При ведении пациентов с СКН, которые представляют собой основное клиническое проявление хронического цереброваскулярного заболевания, ведущее значение отводится как нелекарственным методам профилактики, так и лекарственной терапии, направленной на профилактику инсульта и улучшение когнитивных функций.



Поступила / Received 09.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2020

Принята в печать / Accepted 01.06.2020

Список литературы

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коверская Н.Н., Мхитрян Э.А. Деменции. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. Режим доступа: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencia_Jahno.pdf.
2. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 180 с. Режим доступа: <https://03book.ru/upload/iblock/2a7/2a7672b57ae3949f1feac98d47ed1e19.pdf>.
3. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум; 2014. 192 с.
4. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732.pdf>.
5. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):61–67. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-61-67.
6. Головачева В.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью: автореф. дисс... канд. мед. наук. М.; 2016. Режим доступа: https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/c1d/avtoreferat_golovacheva_v.a._dlya_vak.pdf.
7. Антоненко Л.М. Неврологические аспекты диагностики и реабилитации пациентов с головокружением и неустойчивостью: автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.; 2018. Режим доступа: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/9c6/avtoreferat-antonenko.pdf>.
8. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89–98. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00305-5.
9. Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326–3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.
10. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
11. Cuadrado-Godia E., Dwivedi P., Sharma S., Santiago A.O., Gonzalez J.R., Balcells M. et al. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *J Stroke*. 2018;20(3):302–320. doi: 10.5853/jos.2017.02922.
12. Gong L., Liu X.-Y., Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7701–7709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509265/>
13. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K., Brettschneider J., Xie S.X., Grossman M. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*. 2013;136(9):2697–2706. doi: 10.1093/brain/awt188.
14. Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E., Munoz D.G., Sposato L.A., Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):148–156. doi: 10.1016/j.jalz.2017.07.755.
15. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
16. Sposato L.A., Kapral M.K., Fang J., Gill S.S., Hackman D.G., Cipriano L.E., Hachinski V. Declining incidence of stroke and dementia: Coincidence or prevention opportunity? *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1529–1531. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2816.
17. De Bruijn R.F.A.G., Bos M.J., Portegies M.L.P., Hofman A., Franco O.H., Koudstaal P.J., Ikram M.A. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015;13:132. doi: 10.1186/s12916-015-0377-5.
18. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A.A., Lehtisalo J., Ahtiluoto S., Antikainen R. et al. A 2 Year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
19. Marpillat N.L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.-C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
20. Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P., Bryan N., Chelune G., Cheung A. et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–561. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
21. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.J., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.

22. Henry G., Williamson D., Tampi R.R. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(3):169–183. doi: 10.1177/1533317511402051.
23. Pizzi C., Rutjes A.W., Costa G.M., Fontana F., Mezzetti A., Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):972–979. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017.
24. Herrmann N., Lanctôt K.L., Hogan D.B. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alz Res Therapy.* 2013;5(S1):S5. doi: 10.1186/alzrt201.
25. Smith E.E., Cieslak A., Barber P., Chen J., Chen Yu-Wei, Donnini I. et al. Therapeutic Strategies and Drug Development for Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5). doi: 10.1161/JAHA.117.005568.
26. Hausner L., Frölich L. Antidementia drug therapy of Alzheimer's dementia: Status 2018 and Outlook. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(3):156–160. (In German) doi: 10.1055/a-0658-6720.
27. de Backer T.L., Vander Stichele R., Leheret P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12):CD001368. doi: 10.1002/14651858.CD001368.pub4.
28. Davies A., Magee T., Baird R., Horrocks M. Praxilen (naftidrofuryl oxalate) as an alternative for the augmentation of femoro-distal bypass blood flow. *Eur J Vase Surg.* 1992;6(3):299–301. doi: 10.1016/S0950-821X(05)80322-6.
29. Saldmann F., Funel A., Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin.* 1991;12(6):379–389. doi: 10.1185/03007999109111508.
30. Emeriau J.P., Leheret P., Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther.* 2000;22(7):834–844. doi: 10.1016/S0149-2918(00)80056-9.
31. Möller H., Hartmann A., Kessler C., Rainer M., Brown T., Gamand S., Leheret P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251(6):247–254. doi: 10.1007/pl00007541.
32. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(12):CD002955. doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
33. Парфенов В.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А., Старчина Ю.А., Косивцова О.В. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. *Медицинский совет.* 2017;(15):22–26. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-22-26.
34. Nimmrich V., Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1203–1210. doi: 10.1111/bph.12240.
35. Parnetti L., Senin U., Carosi M., Baasch H. Mental deterioration in old age: results of two multicenter, clinical trials with nimodipine. The Nimodipine Study Group. *Clin Ther.* 1993;15(2):394–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8519047/>
36. Eckert A. Stellenwert von Nimodipin in der Demenztherapie: Calcium-Hypothese der Demenz. *Pharmazie.* 2005;34(5):392–398. doi: 10.1002/pauz.200500138.
37. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G., Traini E., Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(8):744–766. doi: 10.1080/10641960802580232.
38. Birks J., Lopez-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000147. doi: 10.1002/14651858.CD000147.
39. Salvadori E., Poggessi A., Donnini I., Rinnoci V., Chiti G., Squitieri M. et al. Association of nimodipine and choline alphoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(3):449–457. doi: 10.1007/s40520-019-01229-z.

References

1. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitryan E.A. *Dementia*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p. (In Russ.) Available at: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf.
2. Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Cognitive impairment in cerebrovascular diseases*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 180 p. (In Russ.) Available at: <https://03book.ru/upload/iblock/2a7/2a7672b57ae3949f1feac98d47ed1e19.pdf>.
3. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders*. Moscow: Remedium; 2014. 192 p. (In Russ.).
4. Parfenov V.A. *Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders*. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732.pdf>.
5. Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2019;11(35):61–67. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-61-67.
6. Golovacheva V.A. *Optimization of management of patients with chronic headache: abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/c1d/avtoferat_golovacheva_v.a._dlya_vak.pdf.
7. Antonenko L.M. *Neurological aspects of the diagnosis and rehabilitation of patients with dizziness and instability: abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences*. Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/9c6/avtoferat-antonenko.pdf>.
8. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003;2(2):89–98. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00305-3.
9. Iadecola C., Dering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3326–3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.
10. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res.* 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
11. Cuadrado-Godia E., Dwivedi P., Sharma S., Santiago A.O., Gonzalez J.R., Balcells M. et al. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *J Stroke.* 2018;20(3):302–320. doi: 10.5853/jos.2017.02922.
12. Gong L., Liu X-Y., Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7701–7709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509265/>
13. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K., Brettschneider J., Xie S.X., Grossman M. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain.* 2013;9(9):2697–2706. doi: 10.1093/brain/awt188.
14. Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E., Munoz D.G., Sposato L.A., Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement.* 2018;14(2):148–156. doi: 10.1016/j.jalz.2017.07.755.
15. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
16. Sposato L.A., Kapral M.K., Fang J., Gill S.S., Hackman D.G., Cipriano L.E., Hachinski V. Declining incidence of stroke and dementia: Coincidence or prevention opportunity? *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1529–1531. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2816.
17. De Bruijn R.F.A.G., Bos M.J., Portegies M.L.P., Hofman A., Franco O.H., Koudstaal P.J., Ikram M.A. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med.* 2015;13:132. doi: 10.1186/s12916-015-0377-5.
18. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A.A., Lehtisalo J., Ahtiluoto S., Antikainen R. et al. A 2 Year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
19. Marpillat N.L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.-C., Maïson P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
20. Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P., Bryan N., Chelune G., Cheung A. et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(6):553–561. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
21. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
22. Henry G., Williamson D., Tampi R.R. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(3):169–183. doi: 10.1177/1533317511402051.
23. Pizzi C., Rutjes A.W., Costa G.M., Fontana F., Mezzetti A., Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):972–979. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017.
24. Herrmann N., Lanctôt K.L., Hogan D.B. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alz Res Therapy.* 2013;5(S1):S5. doi: 10.1186/alzrt201.
25. Smith E.E., Cieslak A., Barber P., Chen J., Chen Yu-Wei, Donnini I. et al. Therapeutic Strategies and Drug Development for Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5). doi: 10.1161/JAHA.117.005568.
26. Hausner L., Frölich L. Antidementia drug therapy of Alzheimer's dementia: Status 2018 and Outlook. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(3):156–160. (In German) doi: 10.1055/a-0658-6720.
27. de Backer T.L., Vander Stichele R., Leheret P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12):CD001368. doi: 10.1002/14651858.CD001368.pub4.

28. Davies A., Magee T., Baird R., Horrocks M. Praxilen (naftidrofuryl oxalate) as an alternative for the augmentation of femoro-distal bypass blood flow. *Eur J Vasc Surg.* 1992;6(3):299–301. doi: 10.1016/S0950-821X(05)80322-6.
29. Saldmann F., Funel A., Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin.* 1991;12(6):379–389. doi: 10.1185/03007999109111508.
30. Emeriau J.P., Lehert P., Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther.* 2000;22(7):834–844. doi: 10.1016/S0149-2918(00)80056-9.
31. Möller H., Hartmann A., Kessler C., Rainer M., Brown T., Gamand S., Lehert P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251(6):247–254. doi: 10.1007/pl00007541.
32. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(12):CD002955 doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
33. Parfenov V.A., Lokshin A.B., Grishin D.A., Starchina Y.A., Kosivtsova O.V. Naftidrofuryl use in moderate vascular cognitive disorders. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(15):22–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-22-26.
34. Nimrich V., Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1203–1210. doi: 10.1111/bph.12240.
35. Parnetti L., Senin U., Carosi M., Baasch H. Mental deterioration in old age: results of two multicenter, clinical trials with nimodipine. The Nimodipine Study Group. *Clin Ther.* 1993;15(2):394–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8519047/>
36. Eckert A. Stellenwert von Nimodipin in der Demenztherapie: Calcium-Hypothese der Demenz. *Pharmazie.* 2005;34(5):392–398. doi: 10.1002/pauz.200500138.
37. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G., Traini E., Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(8):744–766. doi: 10.1080/10641960802580232.
38. Birks J., Lopez-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000147. doi: 10.1002/14651858.CD000147.
39. Salvadori E., Poggesi A., Donnini I., Rinnoci V., Chiti G., Squitieri M. et al. Association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(3):449–457. doi: 10.1007/s40520-019-01229-z.

Информация об авторе:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, 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, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Вопросы терапии хронической неспецифической люмбалгии

В.А. Парфенов^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1992-7960, e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Е.В. Парфенова², ORCID: 0000-0003-4694-4202, e-mail: parfenovaelenavlad@gmail.com

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

² Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 43

Резюме

Боль в нижней части спины, или люмбалгия, – одна из наиболее частых причин обращения к врачу. Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль представляет наиболее частую (90%) причину хронической люмбалгии. Хроническое течение люмбалгии определяется не только анатомическими источниками боли, но и психологическими и социальными факторами, которые следует учитывать при ведении пациентов. При лечении пациентов с хронической неспецифической люмбалгией эффективен комплексный мультидисциплинарный подход, включающий оптимизацию лекарственной терапии и двигательной активности, психологические методы, образовательную программу, мануальную терапию. При выявлении часто встречающихся эмоциональных расстройств и инсомнии требуется их терапия. Кинезитерапия (лечебная гимнастика) – наиболее эффективное направление лечения хронической неспецифической люмбалгии; ведущее значение имеют регулярность физических упражнений под контролем специалиста, исключение резких и чрезмерных движений. В комбинации с занятиями высокоэффективны регулярные пешие прогулки. Когнитивно-поведенческая терапия – наиболее эффективное психологическое направление при ведении пациентов с хронической неспецифической люмбалгией. Она должна быть направлена не только на боль, но и на часто встречающиеся при хронической неспецифической люмбалгии инсомнию, депрессию и тревожные расстройства. У части пациентов с поражением фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сустава могут быть использованы радиочастотная денервация или лечебные блокады с анестетиками и кортикостероидами. В качестве лекарственных средств при хронической неспецифической люмбалгии используются нестероидные противовоспалительные средства, при назначении которых необходимо принимать во внимание наличие и характер факторов риска нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими лекарственными средствами. Обсуждаются вопросы применения эторикоксиба при хронической неспецифической люмбалгии.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в нижней части спины, хроническая люмбалгия, кинезитерапия, когнитивно-поведенческая терапия, инсомния, нестероидные противовоспалительные средства, эторикоксиб

Для цитирования: Парфенов В.А., Парфенова Е.В. Вопросы терапии хронической неспецифической люмбалгии. *Медицинский совет.* 2020;(8):46–52. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-46-52.

Конфликт интересов: Статья публикуется при поддержке ООО «МСД Фармасьютикалс». Это никак не повлияло на мнение автора.

Issues of therapy of chronic non-specific lumbodynia

Vladimir A. Parfenov^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1992-7960, e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Elena V. Parfenova², ORCID: 0000-0003-4694-4202, e-mail: parfenovaelenavlad@gmail.com

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research and Clinical Center for Neuropsychiatry; 43, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia

Abstract

Low back pain or lumbalgia is one of the most common reasons for going to the doctor. Non-specific (musculoskeletal) pain is the most common (90%) cause of chronic lumbalgia. The chronic course of lumbalgia is determined not only by the anatomical sources of pain, but also by psychological and social factors that should be considered when managing patients. In the treatment of chronic nonspecific lumbalgia, a comprehensive multidisciplinary approach is effective, including optimization of drug therapy and motor activity, psychological methods (cognitive-behavioral therapy), an educational program, and manual therapy. When identifying common emotional disorders and insomnia, their therapy is required. Kinesitherapy (therapeutic gymnastics) is the most effective direction in the treatment of chronic nonspecific lumbalgia; of primary importance are the regularity of physical exercises under the supervision of a specialist, the exclusion of sudden and excessive movements. In combination with activities, regular walking is highly effective. Cognitive-behavioral therapy is the most effective psychological direction in the management of patients with chronic nonspecific lumbalgia. It should be aimed not only at pain, but also at those often found in chronic non-specific lumbalgia insomnia, depression, and anxiety disorders. In some patients with damage to the facet joints, the sacroiliac joint, radiofrequency denervation or therapeutic blockades with anesthetics and corticosteroids can be used. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used as medicines for chronic nonspecific lumbalgia, when prescribing them, it is necessary to take into account the presence and nature of risk factors for adverse events, concomitant diseases, interaction with other drugs. The use of etoricoxib in chronic non-specific lumbalgia is discussed.

Keywords: chronic nonspecific lower back pain, chronic lumbalgia, kinesitherapy, cognitive-behavioral therapy, insomnia, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etoricoxib

For citation: Parfenov V.A., Parfenova E.V. Issues of therapy of chronic non-specific lumbodynia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(8):46–52. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-46-52.

Conflict of interest: The article is published with the support of MSD Pharmaceuticals LLC. This did not affect the author's opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины, или люмбалгия, – одна из наиболее частых причин обращения к врачу [1–3]. Она занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [4]. Люмбалгия расценивается как неспецифическая (скелетно-мышечная), если не обнаруживаются радикулопатия, поясничный стеноз, а также специфическая причина боли: перелом, опухоль, инфекционное поражение, спондилоартрит или другие заболевания; она считается хронической, если длительность боли превышает 12 недель [2]. Неспецифическая боль представляет наиболее частую (90%) причину хронической люмбалгии. В качестве наиболее частых анатомических источников скелетно-мышечной боли выделяют: межпозвоночный диск, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы, грушевидную мышцу, мышцы спины и связки [2–3]. Поражение фасеточных и крестцово-подвздошных суставов часто служит основной анатомической причиной хронического течения и повторных эпизодов люмбалгии [3]. Хроническое течение люмбалгии определяется не только анатомическими источниками боли, но и психологическими и социальными факторами, которые включают тревожно-депрессивные расстройства, неправильное представление пациента о боли и утяжеление реальной опасности (катастрофизация), неудовлетворенность работой, проблемы в семейной жизни, снижение активности (профессиональной, социальной, бытовой, физической), поиск материальной компенсации (рентное отношение к болезни) [1].

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

При ХНЛ наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который направлен на уменьшение боли и повышение физической профессиональной и социальной активности [5–7]. Комплексное лечение включает оптимизацию лекарственной терапии, лечебную гимнастику (кинезитерапию), психологические методы (когнитивно-поведенческую терапию), образовательную программу («школа») при боли в спине, мануальную терапию, коррекцию (при необходимости) рабочего места и двигательной активности. Комплексное лечение осуществляется амбулаторно путем посещения дневного стационара или при госпитализации пациента; большое значение имеет акцент на возвращение пациента к работе, профессиональной, социальной и бытовой активности [8].

Кинезитерапия в обязательном порядке включается во все мультидисциплинарные программы лечения пациентов с ХНЛ [9]. После завершения лечебной программы целесообразно наблюдение за пациентом в течение 6 месяцев (повторные очные встречи, телефонный опрос). Применение мультидисциплинарных программ позволяет улучшить состояние пациента по всем основным показателям: интенсивность боль, функциональная активность, профессиональная активность, психологическое и физическое качество жизни [5, 6, 9].

Рекомендуется информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, возможности самопроизвольного регресса грыжи диска (при ее наличии), целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать постельного режима, потому что это способно улучшить естественное течение заболевания [8].

Если у пациента с ХНЛ выявляются выраженные эмоциональные расстройства (депрессия и тревога) и часто ассоциированная с ними инсомния, то их лечение включается в общий мультидисциплинарный подход. Среди пациентов с ХНЛ распространенность инсомнии колеблется от 50 до 90% [10]. Инсомния негативно влияет на качество жизни, ежедневное функционирование, восприятие и переживание болевых ощущений; при этом социальные и профессиональные нарушения, вызванные хронической болью, усугубляются плохим качеством сна [11]. Применение КПТ при инсомнии у пациентов с хронической болью не только улучшает сон, но и снижает интенсивность болевых ощущений [12].

КИНЕЗИТЕРАПИЯ (ЛЕЧЕБНАЯ ГИМНАСТИКА)

Кинезитерапия – наиболее эффективное направление лечения ХНЛ [5, 9]. Она эффективнее других методов терапии в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов [13]. Лечебная гимнастика включает большое количество упражнений, направленных на укрепление мышц, выносливость, подвижность, увеличение объема движений, точность выполнения движений, тренировку сердечно-сосудистой системы, улучшение функционирования [14]. Контроль специалиста-кинезитерапевта обеспечивает более высокую терапевтическую эффективность в облегчении боли и улучшении качества жизни, чем самостоятельные занятия пациентов без контроля специалиста; некоторое дополнительное преимущество имеют физические упражнения на свежем воздухе (аэробная лечебная гимнастика) [13–15].

Нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода лечебной гимнастики или комплекса упражнений. Ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение резких и чрезмерных движений [15]. Пешие прогулки, ходьба – высокоэффективный метод лечения и профилактики ХНЛ [16]. Регулярные пешие прогулки на свежем воздухе (не менее 3–4 раз в неделю по 30 мин) могут способствовать уменьшению интенсивности ХНЛ и улучшению функционального состояния, но не заменяют кинезитерапию под руководством специалиста и должны сочетаться с ней [17].

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – наиболее эффективное психологическое направление при ведении пациентов с ХНЛ [18]. Эффективность КПТ при неспецифической ХБС отмечена по данным метаанализа, который включил 23 исследования с общим числом 3359 пациентов и показал, что КПТ не только уменьшает интенсив-

ность боли, но и снижает инвалидизацию и повышает работоспособность [19]. По результатам другого метаанализа КПТ снижает интенсивность боли почти в половине (43%) наблюдений, при этом эффективность онлайн-КПТ не уступает обычной КПТ [20]. При неспецифической ХНЛ когнитивно-поведенческая терапия должна быть направлена не только на боль, но и на часто встречающиеся при ХБС инсомнию, депрессию и тревожные расстройства [21]. Выявление сопутствующих расстройств при ХБС позволяет использовать конкретные стратегии КПТ, что в конечном итоге снижает интенсивность боли. Психологические воздействия на пациентов с ХБС направлены на психосоциальные факторы, стимулирование пациентов к активности в профессиональной, социальной и бытовой деятельности [20–22].

Когнитивная составляющая КПТ включает выявление и последующую модификацию неправильных, неадаптивных мыслей и убеждений в отношении ХНЛ. Целесообразно разъяснить, что постепенное увеличение физической активности очень полезно и не приведет к дополнительному повреждению. Поведенческая составляющая КПТ направлена на изменение «избегающего, ограничительного» поведения и «болевого» образа жизни, увеличение физической и социальной активности.

МАНУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Мануальная терапия наиболее эффективна при ХНЛ в комплексной терапии с лечебной гимнастикой, психологическими методами [23]. Метаанализ показал преимущество мануальной терапии перед ее имитацией в отношении снижения интенсивности боли и улучшения функциональной активности пациентов [24]. У пациентов с положительным отношением к мануальной терапии ее включение в комплексное лечение может привести к существенному положительному эффекту [3].

ДРУГИЕ МЕТОДЫ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Иглорефлексотерапия (акупунктура) расценивается как один из возможных методов в комплексной терапии ХНЛ [5, 7]. По данным одного системного анализа, не доказана эффективность иглорефлексотерапии в сравнении с ее имитацией [25]. По данным другого системного анализа, иглорефлексотерапия уменьшает боль и незначительно улучшает функциональное состояние [26].

Массаж мышц спины и нижних конечностей не представляет эффективный метод при ХНЛ и не рекомендуется экспертами разных стран [5, 8]. Возможно использование массажа в комплексной терапии с лечебной гимнастикой и мануальной терапией, в некоторых исследованиях отмечено снижение боли после массажа [27].

Различные методы физиотерапевтического лечения (электростимуляция, применение лазера, ультразвуковое лечение), вытяжение не рекомендуются при ХНЛ, так как не получено доказательств их эффективности [5, 8, 9].

Ношение корсетов, бандажей, поясов и других специальных ортопедических приспособлений, фиксирующих

пояснично-крестцовый отдел позвоночника, нецелесообразно при ХНЛ, так как эти методы не облегчают боль и не улучшают функциональную активность пациентов [5]. Ношение корсетов, бандажей, поясов и других специальных приспособлений рекомендуется, если к их применению есть специальные ортопедические показания, помимо ХНЛ.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) рекомендуются при ХНЛ в период комплексного воздействия [5, 7, 8]. Уменьшение боли при приеме НПВП позволяет пациентам начать более активно и регулярно заниматься кинезотерапией. При назначении НПВП необходимо принимать во внимание наличие и характер факторов риска нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими лекарственными средствами [28]. Предпочтительнее использование пероральных форм НПВП, поскольку парентеральное применение не имеет преимуществ в отношении эффективности, но существенно уступает в безопасности [28]. НПВП рекомендуются в минимальных терапевтических дозах и на короткий срок [28, 29], однако во многих случаях, особенно при выраженных изменениях фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, требуется не менее 10–14 дней терапии [3].

В метаанализ по эффективности НПВП при хронической люмбагии были включены 13 исследований, среди них в 6 исследованиях эффективность НПВП оценивалось в сравнении с плацебо у 1354 пациентов [29]. Показана умеренная эффективность НПВП в сравнении с плацебо в отношении уменьшения боли, повышения функциональной активности, улучшения физического качества жизни. Не отмечено существенного увеличения частоты побочных эффектов при приеме НПВП с плацебо.

Среди НПВП одним из наиболее изученных у пациентов с ХНЛ является эторикоксиб (Аркоксиа) – селективный ингибитор циклооксигеназы-2, который в течение длительного времени широко используется в разных странах, а в течение последних 11 лет и в нашей стране. По мнению А.Е. Каратеева, эторикоксиб представляется одним из наиболее удачных НПВП, сочетающих в себе высокий анальгетический и противовоспалительный потенциал, низкую частоту желудочно-кишечных осложнений [30]. Ранее в РФ в показаниях к назначению препарата при болях в спине выделялся остеоартроз фасеточных и других суставов, недавно в качестве показаний зарегистрирована хроническая боль в нижней части спины [30].

Новое показание во многом обосновано результатами ранее проведенных исследований, в которых отмечены эффективность и безопасность эторикоксиба при ХНЛ [31–33]. В одном из этих исследований 319 пациентов были рандомизированы на прием эторикоксиба в разных дозах (220) или плацебо (109) в течение 12 недель [31]. Установлено достоверное преимущество

эторикоксиба в дозе 60 мг над плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), а также улучшения функциональной активности по шкале Роланда – Морриса (ШРМ). Преимущество отмечалось уже через неделю лечения, было максимальным через 4 недели и сохранялось в течение 3 месяцев. Аналогичные результаты были получены в сходном по дизайну исследовании, которое включило 325 пациентов с хронической люмбагией [32]. В другом исследовании 446 пациентов были рандомизированы на прием эторикоксиба в дозе 60 мг или диклофенака в дозе 150 мг/сут [33]. Через 4 недели установлено существенное снижение интенсивности боли по ВАШ и уменьшение инвалидности по ШРМ при приеме как небольшой дозы эторикоксиба, так и диклофенака по 150 мг/сут, при этом отмечена тенденция к более низкой частоте побочных эффектов при приеме эторикоксиба (35% пациентов), чем диклофенака (39%). В большом наблюдательном исследовании 500 пациентов с хронической болью, вызванной остеоартрозом коленных или тазобедренных суставов, отмечено, что использование эторикоксиба после отмены других НПВП и анальгетиков вызывает существенный положительный эффект при низкой частоте побочных эффектов [34].

В качестве возможных причин эффективности эторикоксиба при хронической скелетно-мышечной боли обсуждается возможность уменьшения процессов периферической и центральной сенситизации [35]. Наличие центрального обезболивающего механизма действия эторикоксиба связывается с его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [36]. В новых показаниях к эторикоксибу (Аркоксиа) отмечена возможность применения препарата в течение 12 недель. Во многих случаях при хронической неспецифической люмбагии требуется длительные занятия лечебной гимнастикой, которые существенно облегчаются при приеме НПВП.

Результаты собственных исследований показали эффективность и благоприятный профиль безопасности при применении Аркоксиа по 60 мг/сут у 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 19 до 76 лет с неспецифической люмбагией или люмбоишиалгией, что соответствует новому показанию, прописанному в инструкции (лечение хронической боли в нижней части спины) [37]. Пациенты были информированы о благоприятном прогнозе заболевания, получили рекомендации по двигательной активности, длительность лечения колебалась от 14 до 28 дней и составила в среднем $20,0 \pm 7,9$ дня. На фоне лечения интенсивность боли по ВАШ снизилась с $6,7 \pm 5,2$ до $1,1 \pm 1,2$ балла, инвалидность по ШРМ – с $8,7 \pm 6,2$ до $1,4 \pm 2,0$ балла; не наблюдалось нежелательных явлений.

Миорелаксанты могут быть использованы в период комплексного лечения ХНЛ, они часто назначаются в комбинации с НПВП для усиления противоболевого действия [5, 7, 38]. Не установлено преимуществ какого-либо одного миорелаксанта перед другими в отношении уменьшения боли в спине [38].

Антидепрессанты могут быть использованы в период комплексного лечения ХНЛ [5], особенно при наличии депрессивного расстройства [3]. По данным одного системного анализа, использование трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина уменьшает интенсивность боли при хронической люмбагии [39], по данным другого – антидепрессанты существенно не снижают боль и не улучшают функциональное состояние пациентов [40]. Имеются данные об эффективности дулоксетина при ХНЛ [41], поэтому он рекомендуется при ХНЛ экспертами США [5].

Введение лекарственных средств (блокады) с анестетиками и кортикостероидами в фасеточные суставы, крестцово-подвздошный сустав может использоваться в комплексной терапии ХНЛ, когда установлен источник боли (фасеточные суставы, крестцово-подвздошный сустав) после «блокад» с анестетиками [3, 7]. В системном обзоре отмечена эффективность блокад в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния [42].

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Высокочастотная денервация (радиочастотная абляция) расценивается как один из возможных методов терапии в тех случаях, когда имеется существенная (5 баллов и более по ВАШ) локальная боль, отмечен положительный эффект от лечебной блокады [8]. При поражении крестцово-подвздошного сустава денервация нижних поясничных дорзальных и латеральных ветвей 1–3 крестцовых корешков обеспечивает положительный эффект продолжительностью до 1 года [43].

Хирургическое лечение (удаление грыжи диска), по данным метаанализа, неэффективно при дискогенной ХНЛ (без признаков радикулопатии) [44, 45].

Для профилактики повторных обострений большое значение имеют: 1) избегание чрезмерных физических нагрузок (подъем тяжестей, ношение тяжелой сумки в одной руке и др.) и переохлаждение; 2) исключение длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.); 3) регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки [46]. Все другие методы, например ношение защитного пояса или прием хондропротекторов либо других лекарственных средств, не доказаны как эффективные для профилактики ХНЛ.

Таким образом, при лечении ХНЛ эффективен комплексный подход, включающий оптимизацию лекарственной терапии и двигательной активности, образовательную программу и КТ. К сожалению, эффективные методы ХНЛ не в полной мере используются в реальной клинической практике. Внедрение этих методов в клиническую практику позволит помочь большому числу пациентов уменьшить боль, а также улучшить функциональную активность.



Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с.
- Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust.* 2017;206(6):268–273. doi: 10.5694/mja16.00828.
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. М.: Москва; 2018. 200 с.
- 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(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- 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.
- Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., Ostelo R.W., 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.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А., Исайкин А.И. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(25):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-7-16.
- Clinical Guidelines. *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59.
- Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):493–505. doi: 10.7326/M16-2459.
- Bahouq H., Allali F., Rkain H., Hmamouchi I., Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1277–1281. doi: 10.1007/s00296-012-2550-x.
- Marty M., Rozenberg S., Duplan B., Thomas P., Duquesnoy B., Allaert F. Quality of sleep in patients with chronic low back pain: a case-control study. *Eur Spine J.* 2008;17(6):839–844. doi: 10.1007/s00586-008-0660-7.
- Tang N.K., Lereya S.T., Boulton H., Miller M.A., Wolke D., Cappuccio F.P. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep.* 2015;38(11):1751–1764. doi: 10.5665/sleep.5158.
- van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Verhagen A.P., Ostelo R.W., Koes B.W., van Tulder M.W. 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.
- Yamato T.P., Maher C.G., Saragiotto B.T., Hancock M.J., Ostelo R.W., Cabral C.M. et al. Pilates for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD010265. doi: 10.1002/14651858.CD010265.pub2.
- Pillastrini P., Ferrari S., Rattin S., Cupello A., Villafañe J.H., Vanti C. Exercise and tropism of the multifidus muscle in low back pain: a short review. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(3):943–945. doi: 10.1589/jpts.27.943.
- O'Connor S.R., Tully M.A., Ryan B., Bleakley C.M., Baxter G.D., Bradley J.M., McDonough S.M. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(4):724–734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003.
- Hendrick P., Te Wake A.M., Tikisetty A.S., Wulff L., Yap C., Milosavljevic S. The effectiveness of walking as an intervention for low back pain: a systematic review. *Eur Spine J.* 2010;19(10):1613–1620. doi: 10.1007/s00586-010-1412-z.
- Henschke N., Ostelo R.W., van Tulder M.W., Vlaeyen J.W., Morley S., Assendelft W.J., Main C.J. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(7):CD002014. doi: 10.1002/14651858.CD002014.pub3.
- Richmond H., Hall A.M., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Hoxey-Thomas N. et al. The effectiveness of cognitive behavioural treatment for non-specific low back pain: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134192. doi: 10.1371/journal.pone.0134192.
- Knoerl R., Lavoie Smith E.M., Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res.* 2016;38(5):596–628. doi: 10.1177/0193945915615869.
- Vibe Fersum K., O'Sullivan P., Skouen J.S., Smith A., Kvåle A. Efficacy of classification-based cognitive functional therapy in patients with non-specific chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Eur J Pain.* 2013;17(6):916–928. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00252.x.
- Cherkin D.C., Sherman K.J., Balderson B.H., Cook A.J., Anderson M.L., Hawkes R.J. et al. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(12):1240–1249. doi: 10.1001/jama.2016.2323.
- Хабиров Ф.А., Хабирова Ю.Ф. *Боль в шее и спине: руководство для врачей*. Казань: Медицина; 2014. 504 с.
- Rubinstein S.M., de Zoete A., van Middelkoop M., Assendelft W.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.
- Hutchinson A.J., Ball S., Andrews J.C., Jones G.G. The effectiveness of acupuncture in treating chronic non-specific low back pain: a systematic review of the literature. *J Orthop Surg Res.* 2012;7:36. doi: 10.1186/1749-799X-7-36.
- Liu L., Skinner M., McDonough S., Mabire L., Baxter G.D. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:328196. doi: 10.1155/2015/328196.
- Furlan A.D., Giraldo M., Baskwill A., Irvin E., Imamura M. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD001929. doi: 10.1002/14651858.CD001929.pub3.
- Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res.* 2012;5:579–590. doi: 10.2147/JPR.S6775.
- Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
- Каратеев А.Е. Эторикоксиб может использоваться при хронической неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):125–130. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-125-130.
- Birbara C.A., Puopolo A.D., Muñoz D.R., Sheldon E.A., Mangione A., Bohidar N.R., Geba G.P. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain.* 2003;4(6):307–315. doi: 10.1016/s1526-5900(03)00633-3.
- Pallay R.M., Seger W., Adler J.L., Ettlinger R.E., Quaidoo E.A., Lipetz R. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):257–266. doi: 10.1080/03009740410005728.
- Zerbini C., Ozturk Z.E., Grifka J., Maini M., Nilganuwong S., Morales R. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(12):2037–2049. doi: 10.1185/030079905X75069.
- Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H., Lee C.S., Chen M.H., Lei V. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(2):144–150. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x.
- 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.
- Arendt-Nielsen L., Egsgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016;157(8):1634–1644. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562.
- Парфенов В.А., Антоненко Л.М., Лебедева Н.В. Ведение пациентов с острой люмбагией и люмбоишиалгией в амбулаторной практике. *Медицинский совет.* 2016;(8):38–43. doi: 10.21518/2079-701X-2016-8-38-43.
- 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;2003(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252.
- Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R.A. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(22):2540–2545. doi: 10.1097/01.BRS.0000092372.73527.BA.

40. Kuijpers T., van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Ostelo R., Verhagen A., Koes B.W., van Tulder M.W. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J.* 2011;20(1):40–50. doi: 10.1007/s00586-010-1541-4.
 41. Skljarevski V., Zhang S., Desai A., Alaka K.J., Palacios S., Miazgowski T., Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain.* 2010;11(12):1282–1290. doi: 10.1016/j.jpain.2010.03.002.
 42. Manchikanti L., Falco F.J., Singh V., Benyamin R.M., Racz G.B., Helm S. 2nd et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part I: introduction and general considerations. *Pain Physician.* 2013;16(2):S1–S48. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23615882/>.
 43. Hansen H., Manchikanti L., Simopoulos T.T., Christo P.J., Gupta S., Smith H.S. et al. A systematic evaluation of the therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician.* 2012;15(3):E247–E278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622913/>.
 44. Wang X., Wanyan P., Tian J.H., Hu L. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015;28(4):621–627. doi: 10.3233/BMR-140571.
 45. Bydon M., De la Garza-Ramos R., Macki M., Baker A., Gokaslan A.K., Bydon A. Lumbar fusion versus nonoperative management for treatment of discogenic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Spinal Disord Tech.* 2014;27(5):297–304. doi: 10.1097/BSD.0000000000000072.
 46. Steffens D., Maher C.G., Pereira L.S., Stevens M.L., Oliveira V.C., Chapple M. et al. 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. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. *Back pain*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2010. 368 p. (In Russ.)
 2. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust.* 2017;206(6):268–273. doi: 10.5694/mja16.00828.
 3. Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Pain in the lumbar region*. Moscow: Moskva; 2018. 200 p. (In Russ.)
 4. 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(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
 5. 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.
 6. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., Ostelo R.W., 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.
 7. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic non specific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(25):7–16. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-7-16.
 8. Clinical Guidelines. *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59.
 9. Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):493–505. doi: 10.7326/M16-2459.
 10. Bahouq H., Allali F., Rkain H., Hmamouchi I., Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1277–1281. doi: 10.1007/s00296-012-2550-x.
 11. Marty M., Rozenberg S., Duplan B., Thomas P., Duquesnoy B., Allaert F. Quality of sleep in patients with chronic low back pain: a case-control study. *Eur Spine J.* 2008;17(6):839–844. doi: 10.1007/s00586-008-0660-7.
 12. Tang N.K., Lereya S.T., Boulton H., Miller M.A., Wolke D., Cappuccio F.P. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep.* 2015;38(11):1751–1764. doi: 10.5665/sleep.5158.
 13. van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Verhagen A.P., Ostelo R.W., Koes B.W., van Tulder M.W. 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.
 14. Yamato T.P., Maher C.G., Saragiotto B.T., Hancock M.J., Ostelo R.W., Cabral C.M. et al. Pilates for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD010265. doi: 10.1002/14651858.CD010265.pub2.
 15. Pillastri P., Ferrari S., Rattin S., Cupello A., Villafañe J.H., Vanti C. Exercise and tropism of the multifidus muscle in low back pain: a short review. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(3):943–945. doi: 10.1589/jpts.27.943.
 16. O'Connor S.R., Tully M.A., Ryan B., Bleakley C.M., Baxter G.D., Bradley J.M., McDonough S.M. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(4):724–734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003.
 17. Hendrick P., Te Wake A.M., Tikiksetty A.S., Wulff L., Yap C., Milosavljevic S. The effectiveness of walking as an intervention for low back pain: a systematic review. *Eur Spine J.* 2010;19(10):1613–1620. doi: 10.1007/s00586-010-1412-z.
 18. Henschke N., Ostelo R.W., van Tulder M.W., Vlaeyen J.W., Morley S., Assendelft W.J., Main C.J. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(7):CD002014. doi: 10.1002/14651858.CD002014.pub3.
 19. Richmond H., Hall A.M., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Hoxey-Thomas N. et al. The effectiveness of cognitive behavioural treatment for non-specific low back pain: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134192. doi: 10.1371/journal.pone.0134192.
 20. Knoerl R., Lavoie Smith E.M., Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res.* 2016;38(5):596–628. doi: 10.1177/0193945915615869.
 21. Vibe Fersum K., O'Sullivan P., Skouen J.S., Smith A., Kvåle A. Efficacy of classification-based cognitive functional therapy in patients with non-specific chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Eur J Pain.* 2013;17(6):916–928. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00252.x.
 22. Cherkin D.C., Sherman K.J., Balderson B.H., Cook A.J., Anderson M.L., Hawkes R.J. et al. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(12):1240–1249. doi: 10.1001/jama.2016.2323.
 23. Khabirov F.A., Khabirova Yu.F. *Pain in the neck and back: a guide for doctors*. Kazan: Meditsina; 2014. 504 p. (In Russ.)
 24. 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.
 25. Hutchinson A.J., Ball S., Andrews J.C., Jones G.G. The effectiveness of acupuncture in treating chronic non-specific low back pain: a systematic review of the literature. *J Orthop Surg Res.* 2012;7:36. doi: 10.1186/1749-799X-7-36.
 26. Liu L., Skinner M., McDonough S., Mabire L., Baxter G.D. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:328196. doi: 10.1155/2015/328196.
 27. Furlan A.D., Giraldo M., Baskwill A., Irvin E., Imamura M. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD001929. doi: 10.1002/14651858.CD001929.pub3.
 28. Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res.* 2012;5:579–590. doi: 10.2147/JPR.S6775.
 29. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
 30. Karateev A.E. Etoricoxib can be used for chronic nonspecific low back pain: a new indication of the well-known drug. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psik-*

- hosomatika = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):125–130. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-125-130.
31. Birbara C.A., Puopolo A.D., Muñoz D.R., Sheldon E.A., Mangione A., Bohidar N.R., Geba G.P. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003;4(6):307–315. doi: 10.1016/s1526-5900(03)00633-3.
 32. Pallay R.M., Seger W., Adler J.L., Ettlinger R.E., Quaidoo E.A., Lipetz R. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257–266. doi: 10.1080/03009740410005728.
 33. Zerbini C., Ozturk Z.E., Grifka J., Maini M., Nilganuwong S., Morales R. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):2037–2049. doi: 10.1185/030079905X75069.
 34. Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H., Lee C.S., Chen M.H., Lei V. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(2):144–150. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x.
 35. 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.
 36. Arendt-Nielsen L., Egsgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016;157(8):1634–1644. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562.
 37. Parfyonov V.A., Antonenko L.M., Lebedeva N.V. Management of patients with acute lumbodinia and lumbar ischialgia in outpatient settings. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(8):38–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-8-38-43.
 38. 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;2003(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252.
 39. Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R.A. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(22):2540–2545. doi: 10.1097/01.BRS.0000092372.73527.BA.
 40. Kuijpers T., van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Ostelo R., Verhagen A., Koes B.W., van Tulder M.W. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J*. 2011;20(1):40–50. doi: 10.1007/s00586-010-1541-4.
 41. Skljarevski V., Zhang S., Desai D., Alaka K.J., Palacios S., Miazgowski T., Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain*. 2010;11(12):1282–1290. doi: 10.1016/j.jpain.2010.03.002.
 42. Manchikanti L., Falco F.J., Singh V., Benyamin R.M., Racz G.B., Helm S. 2nd et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part I: introduction and general considerations. *Pain Physician*. 2013;16(2):1–48. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23615882>.
 43. Hansen H., Manchikanti L., Simopoulos T.T., Christo P.J., Gupta S., Smith H.S. et al. A systematic evaluation of the therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician*. 2012;15(3):E247–E278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622913/>.
 44. Wang X., Wanyan P., Tian J.H., Hu L. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2015;28(4):621–627. doi: 10.3233/BMR-140571.
 45. Bydon M., De la Garza-Ramos R., Macki M., Baker A., Gokaslan A.K., Bydon A. Lumbar fusion versus nonoperative management for treatment of discogenic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Spinal Disord Tech*. 2014;27(5):297–304. doi: 10.1097/BSD.0000000000000072.
 46. Steffens D., Maher C.G., Pereira L.S., Stevens M.L., Oliveira V.C., Chapple M. et al. 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 авторах:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, 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

Парфенова Елена Владимировна, клинический психолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 43; e-mail: parfenovaelenavlad@gmail.com

Information about the authors:

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

Elena V. Parfenova, clinical psychologist, State Budgetary Institution of Health Care "Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov" of the Moscow City Healthcare Department; 43, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia; e-mail: parfenovaelenavlad@gmail.com

О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов

О.А. Громова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2659-7998

М.В. Путилина³, ORCID: 0000-0002-8655-8501, e-mail: profput@mail.ru

Л.А. Майорова⁴, ORCID: 0000-0003-3172-5621, e-mail: maiorova.larissa@gmail.com

В.А. Семенов⁵, e-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

¹ Институт фармакоинформатики; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42

² Центр хранения и анализа больших данных; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Ивановский государственный химико-технологический университет; 153000, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 7

⁵ Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Введение: сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов и витаминов группы В – перспективное направление комбинированной фармакотерапии периферических болевых синдромов.

Цель: провести анализ молекулярных механизмов синергизма миорелаксанта толперизона, нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикама и витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в составе комплексной фармакотерапии боли.

Материалы и методы: дифференциальный хемореактомный анализ молекул НПВП и миорелаксантов, протеомный анализ эффектов витаминов группы В.

Результаты: синергидные взаимодействия осуществляются посредством ингибирования циклооксигеназы-2 и лейкотриен А₄-гидролазы; ингибирования эффектов ИЛ-1-β, ФНО-α, NF-κB, TLR4, RANKL, матричных металлопротеиназ; антиоксидантного эффекта (повышение экспрессии супероксид дисмутаза-1 и глутатионпероксидазы). Витамины группы В усиливают эффекты толперизона и мелоксикама за счет проявления самостоятельного противовоспалительного (обезвреживание гомоцистеина, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1b и активности фактора NF-κB), противоболевого (модуляция опиоидергических путей) и нейропротекторного действия (поддержка экспрессии альбумина, метаболизма аминокислот и нейROLипидов, синтеза АТФ и ремиелинизации).

Выводы: тройственная схема «толперизон + мелоксикам + витамины В₁/В₆/В₁₂» характеризуется рядом неоспоримых преимуществ: 1) отсутствие зависимости, 2) противовоспалительное действие, 3) нейропротекторный и ремиелинизирующий эффекты, 4) устранение гипертонуса мышц. Такая комбинированная терапия может использоваться у пациентов различных возрастных групп с коморбидными состояниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, цереброваскулярные болезни, заболевания желудочно-кишечного тракта) и не требует увеличения доз НПВП и существенно снижает риск развития побочных эффектов.

Ключевые слова: комбинированная терапия, хемоинформатика, мелоксикам, толперизон, комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂

Благодарности. Работа выполнена по теме грантов РНФ №20-12-00175 и РФФИ 18-07-01022.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Майорова Л.А., Семенов В.А. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет.* 2020;(8):54–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes

Olga A. Gromova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2659-7998

Marina V. Putilina³, ORCID: 0000-0002-8655-8501, e-mail: profput@mail.ru

Larissa A. Maiorova⁴, ORCID: 0000-0003-3172-5621, e-mail: maiorova.larissa@gmail.com

Vladimir A. Semenov⁵, e-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

¹ Institute of Pharmacoinformatics; 42, Vavilov, Moscow, 119333, Russia

² Center for Big Data Storage and Analysis; 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Ivanovo State University of Chemical Technology; 7, Sheremetevsky Prospekt, Ivanovo, 153000, Russia

⁵ Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Introduction: The combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants and group B vitamins is a promising direction for combined pharmacotherapy of peripheral pain syndromes.

Purpose: to analyze the molecular mechanisms of the synergism of the muscle relaxant tolperisone, a non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam and vitamins B₁, B₆ and B₁₂ as part of complex pharmacotherapy of pain.

Materials and methods: differential chemoreactome analysis of NSAID molecules and muscle relaxants, proteomic analysis of the effects of B vitamins.

Results: Synergistic interactions are maintained by (1) inhibiting cyclooxygenase-2 and leukotriene A4 hydrolases; (2) inhibition of the effects of IL-1 β , TNF α , NF- κ B, TLR4, RANKL, matrix metalloproteinases; (3) antioxidant effect (increased expression of superoxide dismutase-1 and glutathione peroxidase). Group B vitamins enhance the effects of tolperisone and meloxicam due to the manifestation of independent anti-inflammatory (neutralization of homocysteine, decreased expression of pro-inflammatory cytokines TNF α , IL-1 β and factor NF- κ B activity), analgesic (modulation of opioidergic pathways) and neuroprotective effects (support of amino acid expression, metabolism and neuro lipids, ATP synthesis and remyelination).

Conclusions: The triple scheme "tolperisone + meloxicam + vitamins B₁ / B₆ / B₁₂" is characterized by a number of undeniable advantages: (1) lack of dependence, (2) anti-inflammatory effect, (3) neuroprotective and remyelinating effects, (4) elimination of muscle hypertonicity. Such combination therapy can be used in patients of various age groups with comorbid conditions (diabetes mellitus, arterial hypertension, cerebrovascular diseases, gastrointestinal diseases) and does not require an increase in NSAIDs and significantly reduces the risk of side effects.

Keywords: combination therapy, chemoinformatics, meloxicam, tolperisone, complex of vitamins B₁, B₆, B₁₂

Acknowledgments. The work was carried out on the subject of grants of the RSF №20-12-00175 and RFBR 18-07-01022.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., Maiorova L.A., Semenov V.A. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):54–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64.

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

ВВЕДЕНИЕ

Терапия периферических болевых синдромов (ПБС) – одна из наиболее изучаемых проблем современной медицины [1]. Это связано с динамическим ростом фармацевтической промышленности, обеспечивающим создание большого количества новых медикаментов; новыми выявленными биологическими эффектами ранее синтезированных лекарственных средств, способных существенно модифицировать структурно-функциональные взаимоотношения органов и систем человеческого организма.

В то же время традиционная терапия болевого синдрома представляет собой сборное представление врача о лекарственных средствах без учета лекарственных взаимодействий, побочных эффектов тех или иных групп препаратов [2]. Для реальной клинической практики характерны так называемые фармакологические игры, когда при отсутствии выраженного клинического эффекта врач меняет препарат на другой, затем на третий или добавляет лекарственное средство в соответствии со своими предпочтениями. Задача современной медикаментозной терапии – не только отыскать эффективные и безопасные препараты, но и изучить их различные комбинации [3].

Одним из рекомендуемых направлений комбинированной фармакотерапии периферических болевых синдромов является использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (мелоксикам, декскетопрофен, эторикоксиб и др.), миорелаксантов (толперизон, баклофен, тизанидин) и витаминов B₁ (тиамин), B₆ (пиридоксин) и B₁₂ (кобаламин). НПВП снимают воспаление, тем самым тормозя развитие болевого процесса и

дегенерацию нервной ткани. Миорелаксанты устраняют гипертонус мышц в области повреждения нервов, тормозят возбуждение двигательного нейрона в ответ на болевые стимулы, способствуют возвращению расторможенных отделов нервной системы в состояние покоя. Витамины B₁, B₆, B₁₂ осуществляют нейропротекторное и нейротрофическое действие [4, 5].

Результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов подтвердили, что миорелаксанты усиливают анальгетическое действие НПВП и существенно улучшают качество жизни пациентов с болями в мышцах и суставах [6, 7]. В частности, миорелаксантное действие толперизона осуществляется посредством модуляции холинергической нейротрансмиссии при весьма слабом влиянии на адренергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую нейротрансмиссию. Доказана возможность существования у толперизона противовоспалительных, антитромботических и вазодилататорных эффектов [8]. Нейротрофические эффекты витаминов усиливают действие миорелаксантов и НПВП, снижая побочные эффекты последних [9].

В настоящей работе представлены результаты анализа молекулярных механизмов синергидного противоболевого действия толперизона, НПВП мелоксикама и витаминов B₁, B₆, B₁₂. Сначала представлены результаты хемореактомного анализа механизмов осуществления синергизма между толперизоном и НПВП. Описаны молекулярные механизмы нейротропного действия витаминов группы В. Затем приведены данные о воздействии витаминов на механизмы молекулярного синергизма толперизона и мелоксикама.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХЕМОРЕАКТОМНОГО АНАЛИЗА СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА И НПВП

В работе И. Торшина и соавт. представлены результаты дифференциального хемореактомного анализа, указавшие на перспективность использования миорелаксанта толперизона с различными НПВП [10]. Исследование проводилось с использованием важного направления постгеномной фармакологии – хемореактомного моделирования.

Были получены оценки 19 500 биологических активностей, осуществляемых в рамках реактома человека, включая ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-kB, ФНО-α и другие противовоспалительные механизмы; ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов; вазодинамические эффекты. Затем была оценена степень синергизма между толперизоном и различными НПВП.

Одним из важных результатов работы являлось установление белков протеома человека, посредством которых осуществляется синергизм толперизона и НПВП [10]. Эти механизмы детально описаны в таблицах, систематизирующих ингибирование более 40 таргетных белков, в т. ч.

- 5-липоксигеназа-активирующий белок.
- С-С-хемокиновые рецепторы типов 1, 2, 3.
- NMDA-рецептор, GRIN1/GRIN2A.
- Ангиотензин-превращающий фермент.
- Арахидонат 5-липоксигеназа.

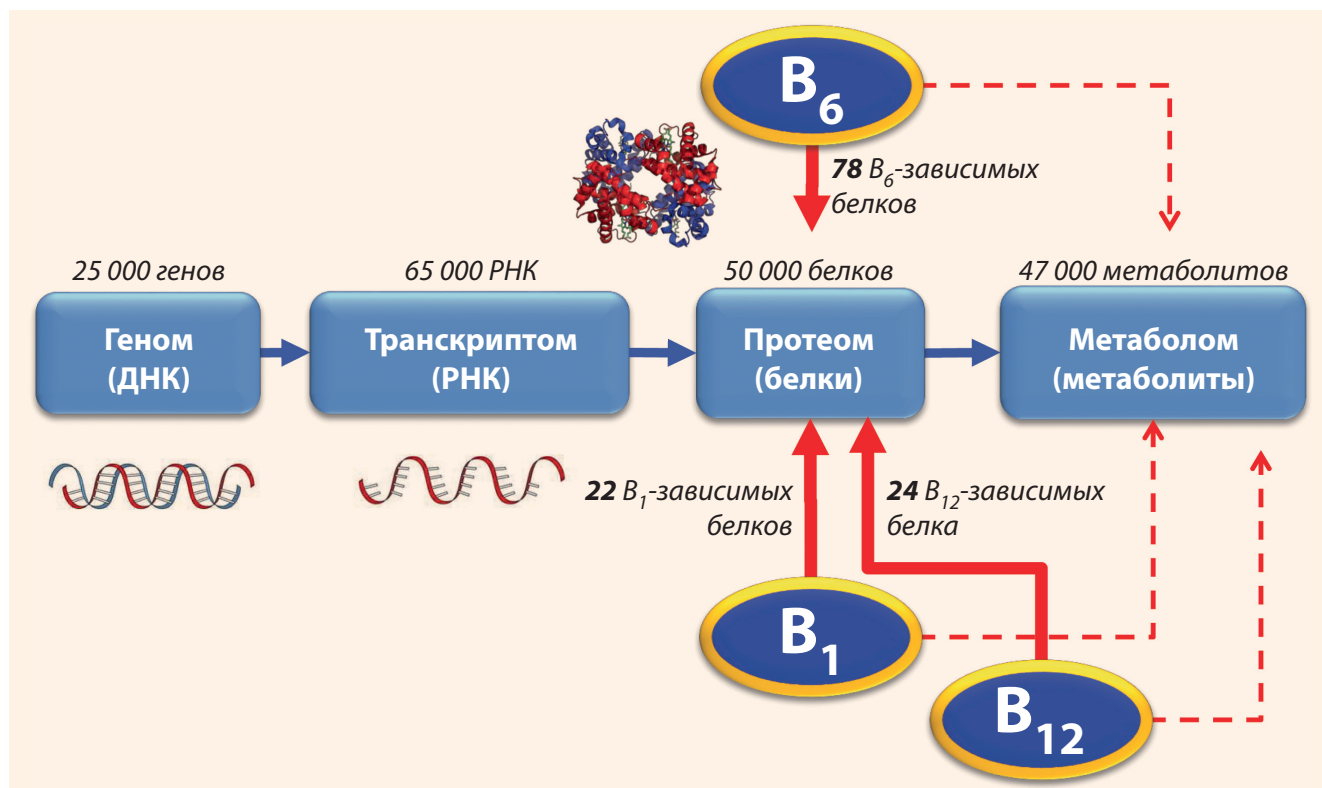
- Бета-2 адренергический рецептор.
- Вазопрессин V1a, V1b, V2-рецепторы.
- Гистаминовые рецепторы H1, H4.
- Каспазы 1, 3, 6, 7, 8.
- Лейкотриеновый B4-рецептор 1.
- Лейкотриеновый рецептор B4.
- Матричные металлопротеиназы 1, 2, 7, 8, 13, 14.
- Простагландин Е-синтаза.
- Ренин.
- Рецепторы простагландинов EP1, EP3, EP4.
- Транскрипционный фактор NF-каппа-B.
- Тромбин.
- Тромбоксан A2-рецептор.
- Тромбоксан синтаза.
- Фактор коагуляции VII (тканевой фактор).
- Циклооксигеназы 1 и 2.
- Цистеиновый лейкотриеновый рецептор.

Информация о биологических ролях данных белков была сопоставлена с протеомными механизмами нейропротекторных эффектов витаминов B₁, B₆ и B₁₂.

ПРОТЕОМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ТИАМИНА, ПИРИДОКСИНА И ЦИАНОКОБАЛАМИНА

Системно-биологический анализ витаминов B₁, B₆ и B₁₂ (рис. 1) показал, что тиамин-зависимые белки протеома необходимы для синтеза АТФ (в т. ч. посредством мета-

● **Рисунок 1.** Биологические эффекты витаминов группы В в постгеномной перспективе. Геном, совокупность всех генов организма; транскриптом, совокупность всех РНК; протеом, совокупность всех белков; метаболом, совокупность всех метаболитов
 ● **Figure 1.** Biological effects of group B vitamins in post-genome perspective. Genome, set of all genes of the body; transcriptome, set of all RNAs; proteome, set of all proteins; metabolome, set of all metabolites



болизма глюкозы, липидов и аминокислот с разветвленной цепью), кроветворения и для поддержания структуры нейронов. Пиридоксин-зависимые белки протеома необходимы для метаболизма аминокислот, синтеза АТФ, синтеза нейротрансмиттеров и мембран нейронов. Цианокобаламин-зависимые белки необходимы для метаболизма липидов, кроветворения, которые обуславливают нейропротекторный и нейротрофический эффекты [9].

Системно-биологический анализ указал на многочисленные синергидные взаимодействия витаминов B_1 , B_6 , B_{12} на молекулярном уровне, включающие метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, формирование структур нейронов, кроветворение и синтез АТФ. Анализ синергидных биологических ролей B_1 , B_6 , B_{12} -зависимых белков в номенклатуре Gene Ontology (GO) показал, что синергизм всех трех витаминов $B_1 + B_6 + B_{12}$ необходим прежде всего для поддержания функции различных компартментов клетки (митохондрий, мембран, цитозоля, пероксисом, ядра), синтеза АТФ, профилактики гипергомоцистеинемии и нарушений метаболизма аминокислот. Синергизм « $B_1 + B_6$ » необходим для катаболизма аминокислот, глюкозы, жирных кислот, синтеза белка на рибосоме и синтеза миелина (табл.) [9].

Наиболее известным и важным направлением синергидного действия витаминов B_1 , B_6 , B_{12} является регуляция процессов воспаления посредством обезвреживания гомоцистеина. В крупномасштабных исследованиях было показано, что повышенные уровни гомоцистеина в крови являются результатом недостаточности фолатов, пиридоксина и цианокобаламина [11].

В целом полученные в работе О.А. Громовой и соавт. данные о протеомных эффектах витаминов B_1 , B_6 , B_{12} были сопоставлены с перечисленными выше таргетными белками, посредством которых осуществляется молекулярный синергизм между толперизоном и НПВП [9, 10]. В результате были описаны эффекты воздействия тиамин, пиридоксина и цианокобаламина на механизмы синергизма между толперизоном и НПВП.

ТИАМИН И МЕХАНИЗМЫ СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА/НПВП

Анализ биологических ролей витамин- B_1 -зависимых белков позволил выделить четыре основных направления воздействия тиамин на организм: 1) неврологические роли, 2) синтез АТФ, 3) метаболизм углеводов, жиров и аминокислот, 4) кроветворение. Неврологические роли тиамин связаны с влиянием на процесс миелинизации, развитие пирамидальных структур, нейронов таламуса, гиппокампа, стриатума и коры мозжечка [9].

Миелиновая фракция нервов содержит значительное количество тиамин [12]. Активность тиамин-зависимых ферментов важна для синтеза АТФ в митохондриях нейронов и для формирования миелиновых оболочек. Эффекты тиамин на миелин осуществляются посредством поддержания активности ферментов пируват дегидрогеназы митохондрий (субъединица E1, ген PDHA1) и транскетолазы (ген TKT) [13].

У пациентов с митохондриальной энцефаломиелопатией отмечено снижение активности *пируват дегидрогеназы*, причем стимуляция активности этого фермента приводила к уменьшению повреждения миелиновых оболочек (по данным МРТ) и улучшению неврологического состояния пациентов [14]. Сниженная активность транскетолазы нарушает метаболизм аксонов и миелин-синтезирующих клеток ЦНС [15].

Недостаточность тиамин ассоциирована с нейродегенеративными заболеваниями. Например, болезнь Паркинсона ассоциирована с нарушениями активности транспортеров возбуждающих аминокислот (EAAT), кетоглутаратдегидрогеназы, липоамиддегидрогеназы, ренин-ангиотензиновой системы, гемоксигеназы-1 и поли(ADP-рибоза)-полимеразы-1 (PARP-1), матричных металлопротеиназ и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые формируются на фоне недостаточности тиамин [16].

Недостаточность тиамин вызывает окислительный стресс и усугубляет отложения амилоидных бляшек у мышей с моделью болезни Альцгеймера (трансгенная линия Tg19959). Недостаточность тиамин увеличивала уровни амилоидного белка Abeta(1-42) в три раза и уров-

● **Таблица.** Синергидные биологические роли B_1 , B_6 , B_{12} -зависимых белков. Биологические роли приведены в соответствии с номенклатурой Gene Ontology (GO). n_1 , n_6 , n_{12} – числа B_1 , B_6 , B_{12} -зависимых белков соответственно

● **Table.** Synergid biological roles of B_1 , B_6 , B_{12} -dependent proteins. Biological roles are given according to the Gene Ontology (GO) nomenclature. n_1 , n_6 , n_{12} – numbers of B_1 , B_6 , B_{12} -dependent proteins respectively

GO-номер	ГО-функция	n_1	n_6	n_{12}
GO:0005759	Митохондриальный матрикс	9	18	3
GO:0005739	Митохондрия	9	32	5
GO:0016021	Компонент клеточной мембраны	6	8	5
GO:0005829	Цитозоль	3	33	6
GO:0000287	Связывание иона магния	3	4	1
GO:0005777	Пероксисома	2	3	1
GO:0005654	Ядро клетки	2	10	1
GO:0005524	Связывание АТФ	1	5	2
GO:0002244	Гемопоез	1	0	1
GO:0009083	Катаболизм аминокислот с разветвленной цепью	3	2	0
GO:0006006	Метаболизм глюкозы	3	1	0
GO:0043209	Миелиновая оболочка	2	3	0
GO:0006554	Катаболизм лизина	1	3	0
GO:0006103	Метаболизм 2-оксоглутарата	1	6	0
GO:0006098	Пентозофосфатный шунт	1	1	0
GO:0003735	Структурный компонент рибосомы	1	4	0
GO:0001561	Альфа-окисление жирных кислот	1	1	0

ни белка бета-секретазы (BACE1) на 43%. Воспаление, индуцированное недостаточностью витамина B₁, способствует формированию амилоидных бляшек [17].

Нейропротекторное действие тиамин обусловлено, в частности, его противовоспалительными эффектами. Например, на фоне недостаточности тиамин стимулируется повышение экспрессии генов ЦОГ-2, ИЛ-1В, ИЛ-6, ФНО-α при энцефалопатии Вернике (потеря нейронов и глиоз, преимущественно в диэнцефальной области) [18]. Недостаточность тиамин в астроцитах приводит к нарушению митохондриальных мембран, увеличению провоспалительного цитокина ФНО-α, усилению активации NF-κB [19].

Противовоспалительное действие тиамин важно и для снижения повреждений эпителиальной ткани, в т. ч. эндотелия сосудов. В эксперименте на козах тиамин ослаблял воспалительные повреждения эпителия. Уровни ИЛ-1b в плазме снижались в ответ на тиамин (от 257,23 до 209,3 пг/мл), отмечалась более низкая эпителиальная активность матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9, пониженная экспрессия провоспалительных факторов NF-κB и TLR4. У животных на высококалорийной диете с высоким содержанием углеводов были очевидны патологические изменения эпителия рубца: отслоение рогового слоя, нарушения адгезии между клетками рогового слоя и зернистым слоем. В целом дотации тиамин на фоне высококалорийной диеты снижали эти нарушения структуры эпителия [20].

Выработка условного рефлекса у мышей в условиях стресса (плавательный тест) ассоциирована с нейровоспалением, гиперкортикостеронемией, повышенной экспрессией генов GSK-3, циклооксигеназы-1 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1В и ФНО-α. Дотации тиамин (200 мг/кг/сут) уменьшали эти изменения, вызванные стрессом [21].

ПИРИДОКСИН И МЕХАНИЗМЫ СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА/НПВП

Витамин B₆ необходим для синтеза пиридоксаль-5-фосфата (ПЛФ), который является кофактором 78 белков протеома человека. Эти белки необходимы для поддержания биосинтеза миелина и ГАМК, синтеза АТФ в митохондриях и ответ на гипоксию, метаболизма 8 аминокислот, в т. ч. триптофана, фенилаланина, лизина. В частности, ПЛФ необходим для осуществления функций альбумина, аспартат аминотрансферазы и глутамин синтетазы [9]. Альбумин сыворотки крови является белком-транспортным кофактором ПЛФ и составляет существенную пропорцию белковой фракции миелина, особенно в периферических нервах [22]. Витамин B₆ тормозит гликирование альбумина и, кроме того, необходим для регуляции экспрессии гена альбумина [23, 24].

ПЛФ-зависимый фермент митохондриальная аспартат аминотрансфераза катализирует трансаминирование кинуренина (метаболит L-триптофана) с образованием кинуреновой кислоты. Фермент также усиливает всасывание длинноцепочечных жирных кислот, что принципиаль-

но важно для синтеза миелиновых оболочек [25]. Низкая обеспеченность организма витаминами B₆, B₁₂ и фолатами приводит к нарушениям метилирования ДНК, что снижает экспрессию гена глутамин синтетазы [26]. Сниженные уровни и активность фермента приводят к падению уровней нейротрофического фактора мозга, увеличению апоптоза клеток, миелинизирующих аксоны в ЦНС, и повышению оксидантного стресса. Сниженная активность глутамин синтетазы характерна для экспериментального аллергического энцефаломиелита [27, 28].

Недостаточность пиридоксина ассоциирована с повышенным уровнем воспаления. Пиридоксаль-5-фосфат ингибирует путь NF-κB, подавляет экспрессию генов цитокинов в макрофагах, ингибируя эффекты Toll-подобных рецепторов (TLR). Витамин B₆ тормозит выработку ИЛ-1b путем ингибирования инфламмы NLRP3 – внутриклеточного детектора широкого спектра микробных антигенов и ксенобиотиков. Активация инфламмы NLRP3 приводит к каспаза-1-зависимому высвобождению провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 и к пироптозу клеток [29]. ПЛФ снижал активность инфламмы NLRP3 и последующую секрецию зрелых форм интерлейкинов ИЛ-1В и ИЛ-18 в макрофагах, обработанных бактериальными полисахаридами [30]. Кроме того, витамин B₆ тормозит инфильтрацию макрофагов посредством влияния на экспрессию генов РТХ3 и MMP3 [31].

Более высокое потребление витамина B₆ снижает воспаление эпителиальной ткани на модели воспалительного заболевания кишечника с делецией гена IL10 у мышей. Производились дотации пиридоксина в дозах 0,5 мг/кг (недостаточность), 6 мг/кг (норма) или 24 мг/кг (избыток) в течение 12 нед. Более высокий уровень ПЛФ в плазме был ассоциирован со значительным снижением экспрессии ФНО-α, ИЛ-6, IFN-γ, COX-2 и гистологических маркеров воспаления в толстой кишке. ПЛФ является кофактором сфингозин-1-фосфат-лиазы S1P, которая расщепляет провоспалительный хемотаксический липид сфингозин-1-фосфат, участвует в формировании нейрон-нейронных контактов и в поддержании структуры аксонов (рис. 2) [32].

Важно отметить, что применение НПВП и других ингибиторов циклооксигеназ ухудшает метаболизм витамина B₆. В эксперименте долгосрочное применение НПВП у мышей приводило к уменьшению содержания ПЛФ в печени и в почках. Кросс-секционное исследование показало, что у пациентов с ревматоидным артритом (n = 150), принимавших ингибиторы циклооксигеназы, был более низкий уровень ПЛФ в крови, особенно при длительном приеме НПВП (>6 мес.) [33].

ЦИАНОКОБАЛАМИН И МЕХАНИЗМЫ СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА/НПВП

Протеомный анализ показал, что витамин-B₁₂-зависимые белки поддерживают метаболизм жиров и холестерина, кроветворение (дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников, метилирование ДНК), переработку гомоцистеина, нейропротекторный и

нейротрофический эффект, в т. ч. регенерацию аксонов (N 2-С.76-84). Все эти эффекты важны для выживания нейронов. Кроме того, витамин B_{12} проявляет выраженное противоболевое действие.

Анальгетические свойства витамина B_{12} были обнаружены практически сразу после его открытия в 1948 г. Был показан синергизм витамина B_{12} и других обезболивающих препаратов, включая НПВП [34]. Внутривенные и периферические топические инъекции витамина B_{12} подавляли орально-лицевую ноцицепцию, индуцированную формалином у крыс [35].

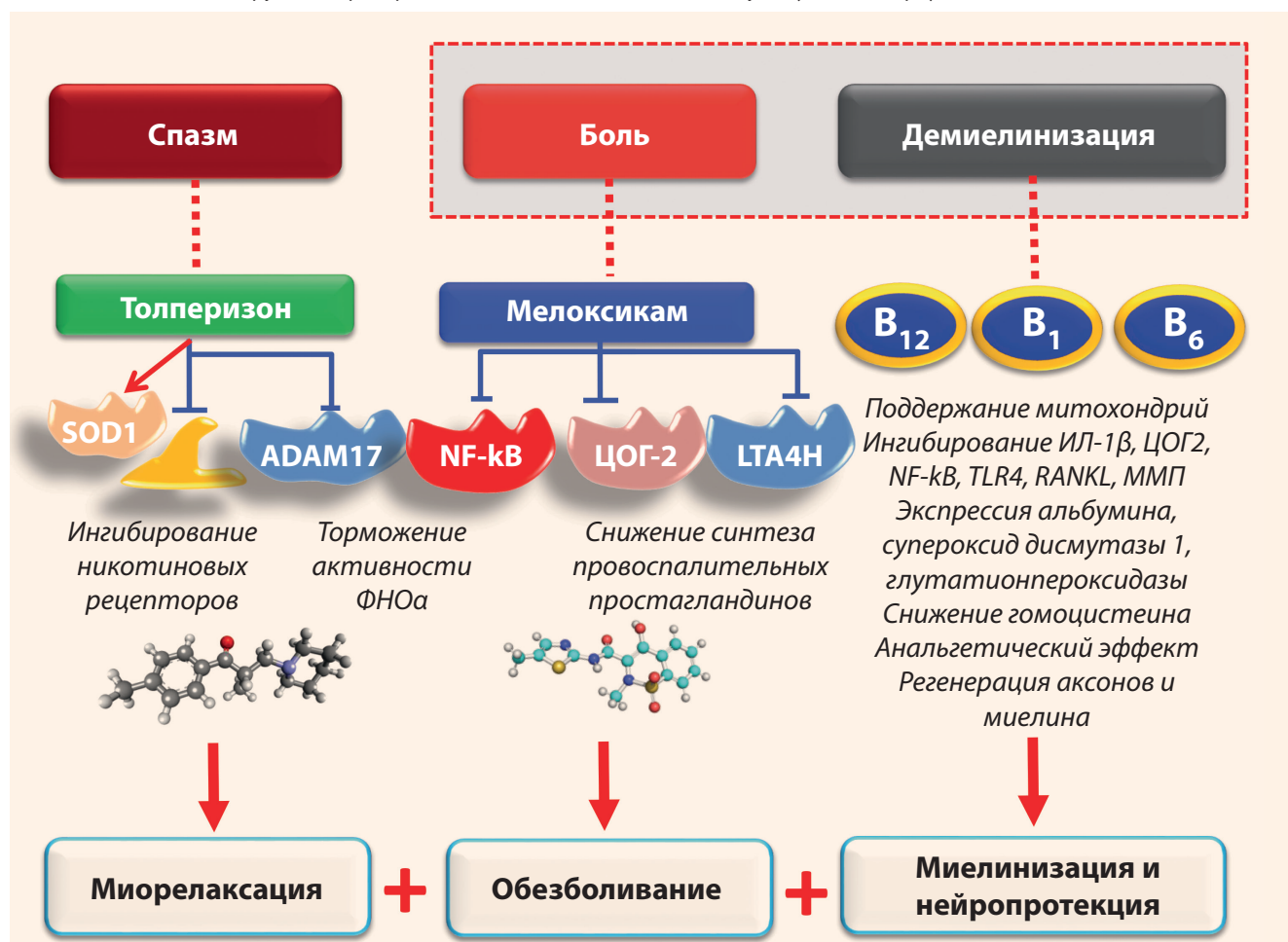
Один из витаминов B_{12} , метилкобаламин, уменьшал нейропатическую боль у крыс, вызванную винкристином (химиотерапевтическое средство, вызывающее болезненную периферическую невропатию, механическую аллодинию и термическую гипералгезию). Метилкобаламин ингибировал NADPH-оксидазу (которая катализирует выработку супероксида) и активацию пути NF- κ B. На фоне применения метилкобаламина продукция ФНО- α была снижена, а уровень ИЛ-10 в спинном роге позвоночника увеличивался [36].

Среди эффектов другого витамина B_{12} , гидроксокобаламина, была установлена регуляция экспрессии провоспалительных медиаторов ЦОГ-2, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и амфотерина HMGB1 (маркер некроза клеток). Эти молекулярные эффекты гидроксокобаламина обуславливают защитный эффект витамина B_{12} при эндотоксическом шоке [37].

Изучение влияния интрацеребровентрикулярного введения витамина B_{12} (1,25, 2,5, 5 и 10 мкг) на боль в мышцах, вызванную формалином у крыс, показало вовлеченность циклооксигеназы и опиоидных рецепторов в реализацию противоболевого действия витамина B_{12} . В частности, введение налоксона (антагониста опиоидных рецепторов) предотвращало появление антиноцицептивных эффектов витамина B_{12} (10 мкг на крысу) и НПВП (диклофенак, 25 мг) [38]. Кроме того, витамин B_{12} способствует повышению эффективности серотонинергической нейротрансмиссии, что также вносит определенный вклад в реализацию противоболевого эффекта витамина B_{12} [39].

Описанные в работе E. Tamaddonfard et al. противоболевые эффекты витамина B_{12} были получены на весь-

- **Рисунок 2.** Пространственная структура витамин- B_6 -зависимой сфингозин-1-фосфат-лиазы S1P. Сферическая модель указывает расположение пиридоксальфосфата в активном центре фермента (PDB файл 4q6r)
- **Figure 2.** Three-dimensional structure of vitamin B_6 -dependent sphingosine-1-phosphate lyase S1P. The spherical model indicates the location of pyridoxal phosphate in the active center of the enzyme (PDB file 4q6r)



ма высоких дозах цианокобаламина, которые вводились фактически в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) [38]. Для достижения высоких концентраций цианокобаламина в ЦСЖ необходимо использовать достаточно высокие дозы цианокобаламина при внутримышечном введении. Поэтому для достижения обезболивающего эффекта вводятся фармакологические дозы цианокобаламина (порядка 1 мг). Именно в таких дозах и следует ожидать опиоидергические и серотонинергические эффекты цианокобаламина.

О ТРОЙСТВЕННОМ СИНЕРГИЗМЕ МЕЖДУ ВИТАМИНАМИ В₁, В₆, В₁₂ В ПОДДЕРЖАНИИ МЕХАНИЗМОВ СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА/НПВП

Как было отмечено выше, витамины группы В необходимы для профилактики и лечения гипергомоцистеинемии, приводящей к нейровоспалению и к цереброваскулярным тромбозам. Заметим, что воспроизведение гипергомоцистеинемии является одним из распространенных способов экспериментального моделирования сосудистой деменции. Гипергомоцистеинемия воспроизводится витамин-В-дефицитной диетой в сочетании с избытком метионина. После воспроизведения гипергомоцистеинемии у мышей в водном лабиринте отмечаются нарушения пространственной памяти. При гипергомоцистеинемии на МРТ мозга у животных отмечаются микрогеморрагии, а нейрогистохимический анализ указывает на развитие нейровоспаления с повышенными уровнями ИЛ-1b, ФНО-α, ИЛ-6 и матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9 [40].

Гипергомоцистеинемия усиливает воспаление сосудов и ускоряет атеросклероз. В эксперименте диета, обогащенная метионином и обедненная витаминами группы В, повышала экспрессию провоспалительных белков (рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE), VCAM-1, MMP-9) и фактора-VII свертывания крови. Эти негативные изменения снижались при добавлении в пищу фолатов, витаминов В₆ и В₁₂ [41].

У трансгенных мышей с моделью бокового амиотрофического склероза (линия SOD1 G93A) витамины группы В защищают двигательные нейроны от гипергомоцистеинемии, воспаления и апоптоза. Витамины снижали уровни расщепленной каспазы-3 и поли(АДФ-рибозо)-полимеразы (PARP), повышая уровень антиапоптотического белка Bcl-2 [42]. Фолиевая кислота снижает уровни мРНК хемокинового лиганда CCL2 в активированных макрофагах линии THP-1 [43].

Дотации витаминов группы В во время гестации снижали риск дисформогенеза гиппокампа у мышей на модели загрязнения воздуха PM2.5 (твердые частицы диаметром менее 2,5 мкм). Дотации витаминов (фолиевая кислота 0,06 мг/мл, витамин В₆ 1,14 мг/мл, витамин В₁₂ 0,02 мг/мл) снижали гибель гиппокампальных нейронов, повышали количество синапсов, плотность постсинаптических нейронов и длину активной синаптической области. Кроме того, при воздействии витаминов группы В значительно снижалась экспрессия провоспалительных цито-

кинов ФНО-α и ИЛ-1b, активность фактора NF-κB и повышалась экспрессия генов антиоксидантной защиты (SOD1, GSH и GSH-Px) [44].

При гипергомоцистеинемии происходит нарушение активности RANK-лиганда (RANKL), который посредством взаимодействия с его рецептором RANK регулирует деградацию внеклеточного матрикса соединительной ткани сосудов. Мононуклеарные клетки периферической крови от пациентов с гипергомоцистеинемией характеризовались значительно более высокой экспрессией генов RANKL и RANK, повышенным высвобождением матриксной металлопротеиназы-9 и провоспалительных цитокинов. Дотации фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и витамина В₆ в течение 3 месяцев в рандомизированном двойном слепом исследовании значительно снижали гипергомоцистеинемию и уровни RANKL в сыворотке крови [45].

О ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЭФФЕКТАХ ВИТАМИНА В₁₂

Результаты доказательных исследований класса «А» свидетельствуют о статистически значимом снижении смертности, тяжести ряда опухолевых заболеваний, побочных эффектах химиотерапии на фоне более высокой обеспеченности пациентов витаминами С, А, В₂, В₆, В₉, В₁₂ и D. В целом компенсация недостаточности витаминов – результативная и весьма безопасная процедура повышения эффективности лечения пациентов в онкологическом стационаре [46].

В частности, нарушения фолатного метаболизма, метилирования ДНК и биосинтеза нуклеотидов, возникающие на фоне недостаточности витамина В₁₂, способствуют канцерогенезу. Взаимосвязь между витамином В₁₂ и риском опухолевых заболеваний опосредуется такими факторами, как потребление красного мяса, алкоголя и дефицитами витаминов группы В, прежде всего фолатов. Показана перспективность использования препаратов витамина В₁₂ в качестве адъювантной терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящих химиотерапию [47].

Тем не менее, несмотря на обширную доказательную базу, в мире существуют отдельные кланы, которые с упорством, заслуживающим более достойного применения, продвигают идею о якобы онкологической опасности витамина В₁₂. Как показало детальное расследование этого феномена, этот «результат» был получен в связи с необходимостью прикрыть побочные эффекты определенного препарата для лечения сахарного диабета, т. е. имеется выраженная коррупционная составляющая [48, 49].

К сожалению, такого рода публикации в т. н. ведущих научных журналах оказывают весьма негативное влияние на назначение препаратов витамина В₁₂ неврологами. В работе О.А. Громовой и соавт. был проведен анализ многочисленных ошибок, которые были допущены при анализе данных (пренебрежение информацией об общепринятых факторах риска опухолевых заболеваний и др.) [47].

В действительности препараты на основе витаминов B_1 , B_6 и B_{12} проявляют достоверное противоопухолевое действие. Например, исследования на модели перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюис показали, что инъекции смеси $B_1 + B_6 + B_{12}$ в течение трех недель сопровождалось нарастающей тенденцией торможения роста опухоли на 10–20% [50]. Поэтому такого рода дезориентирующие, «фейковые» публикации следует рассматривать как орудия информационной войны, а вовсе не доказательные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении ПБС следует не только бороться с болью, но и устранять гипертонус и мышечный спазм, нарушающие двигательные функции. Не менее важно устранить факторы, способствующие демиелинизации нервов (воспаление, ишемия, недостаточность витаминов группы В). Поэтому рекомендовано использование комбинированной терапии боли, включающей НПВП, миорелаксанты и препараты с фармакологическими дозами витаминов группы В. Для выбора оптимальной комбинации необходимо учитывать несколько факторов:

- 1) синергизм лекарственных препаратов;
- 2) сопоставимость и сбалансированность противовоспалительных и анальгезирующих эффектов;
- 3) адекватность дозовых сочетаний с учетом длительности курса лечения;
- 4) прогнозируемость возможных побочных эффектов.

В настоящей работе был проведен анализ молекулярных механизмов синергизма противоболевого действия толперизона, мелоксикама и витаминов $B_1/B_6/B_{12}$ (рис. 3). Синергидные взаимодействия между этими тремя компонентами обусловлены противовоспалительным действием (ингибирование эффектов ЦОГ2, ИЛ-1 β , NF- κ B, TLR4, RANKL, матриксных металлопротеиназ, снижение синтеза провоспалительных простагландинов, торможение актив-

ности ФНО- α , снижение гомоцистеина, повышение экспрессии супероксид дисмутазы-1 и глутатионпероксидазы), нейропротекторным действием (поддержание митохондрий, экспрессия альбумина, регенерация аксонов и миелина) и анальгетическим эффектом (ингибирование ЦОГ-2 мелоксикамом, модуляция опиоидергических путей витамином B_{12}).

Выбор препаратов для комбинированной схемы был основан на сбалансированности механизмов действия (максимальная терапевтическая эффективность при минимальных побочных эффектах), поскольку терапия может проводиться курсами до 4 нед. Например, среди НПВП мелоксикам (препарат Амелотекс) отличается хорошим профилем безопасности (отсутствие кардиотоксичных эффектов, негативного влияния на хрящевую ткань, данных о передозировке, возможность достаточно длительного применения – до 4 нед., возможность использования с 12 лет и др.)¹.

Миорелаксант толперизон (препарат Калмирекс) характеризуется редкой встречаемостью системных побочных эффектов, не имеет ассоциированных данных о передозировке и может использоваться длительно (месяцы). Калмирекс® в комбинации с НПВП способен усиливать анальгетическое действие последних, снижать их побочные эффекты за счет применения более низких доз НПВП, существенно улучшать качество жизни пациентов с болью в мышцах и суставах [39].

Препарат КомплигамВ содержит витамин B_1 (тиамина гидрохлорид, 100 мг), витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид, 100 мг), витамин B_{12} (цианокобаламин, 1 мг), 20 мг лидокаина гидрохлорида и может применяться в течение 3 нед.

Представленная выше схема комбинированной терапии является одной из альтернатив применению опиоидов. Очевидно, что ввиду т.н. опиоидной эпидемии необходимы менее опасные методы лечения боли [8]. Хотя степень обезболивающего эффекта тройственной схемы «толперизон + мелоксикам + витамины $B_1/B_6/B_{12}$ » будет несколько ниже, чем в случае использования опиоидов, эта тройственная схема характеризуется рядом неоспоримых преимуществ: 1) отсутствие зависимости, 2) противовоспалительное действие, 3) нейропротекторный и ремиелинизирующий эффекты, 4) устранение гипертонуса мышц.

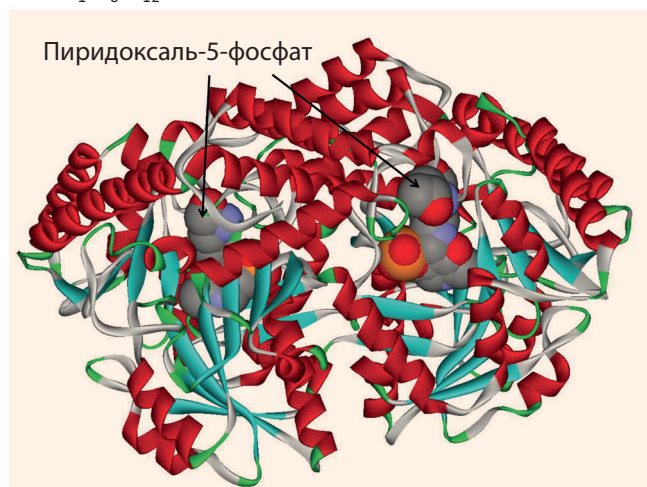
Таким образом, преимущество предложенной схемы терапии периферических болевых синдромов КАК (Калмирекс – Амелотекс – Комплигам) состоит в возможности использования у пациентов различных возрастных групп с коморбидными состояниями (сахарным диабетом, артериальной гипертензией, цереброваскулярными болезнями, заболеваниями ЖКТ), т.к. не требует увеличения доз НПВП, не влияет на системную гемодинамику и снижает риск развития побочных эффектов.



Поступила / Received 21.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.05.2020
Принята в печать / Accepted 29.05.2020

● **Рисунок 3.** Синергидное действие мелоксикама, толперизона, витаминов B_1 , B_6 , B_{12}

● **Figure 3.** Synergistic action of meloxicam, tolperisone, vitamins B_1 , B_6 , B_{12}



¹ Справочник Видаль, 2020. Амелотекс, инструкция по применению. Режим доступа: www.vidal.ru/drugs/amelotex_44048.

- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
- Путилина М.В. Вертеброгенные боли в спине: современные возможности терапии. *Фарматека*. 2012;(7):95–99. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/8155>.
- Мозолевский Ю.В., Баринев А.Н. Комплексное лечение тоннельных невропатий нижних конечностей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):10–20. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2449.
- Баринев А.Н. Тоннельные невропатии: обоснование патогенетической терапии. *Врач*. 2012;(4):31–37. Режим доступа: <http://neuro.rusvrach.ru/rv/vrach-2012-04-07>.
- Мументалер М., Штер М., Мюллер-Фаль Г. (ред.). *Поражения периферических нервов и корешковые синдромы*. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 616 с. Режим доступа: <https://www.03book.ru/upload/iblock/50a/50a54d7fe7eb6ca4644d3bdbbd2c63a2.pdf>.
- Андреев А.В., Громова О.А., Скоромец А.А. Применение миодокальных блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования. *РМЖ*. 2002;(21):968–972. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_midokalmovyyh_blokad_v_lechenii_spondilogennyh_poyasnichnyh_bolevyh_sindromov_Rezulyaty_dvoynogo_slepologo_issledovaniya.
- Fischhoff D., Spivakovsky S. Are pharmacological treatments for orofacial pain effective? *Evid Based Dent*. 2018;19(1):28–29. doi: 10.1038/sj.ebd.6401294.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А. Хемореактивный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):72–80. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-72-80.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Прокопович О.А. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;(2):76–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29187690>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семёнов В.А., Громов А.Н. Дифференциальный хемореактивный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):78–85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85.
- Midttun O., Hustad S., Schneede J., Vollset S.E., Ueland P.M. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):131–138. doi: 10.1093/ajcn/86.1.131.
- Bettendorff L., Wins P., Lesourd M. Subcellular localization and compartmentation of thiamine derivatives in rat brain. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1222(1):1–6. doi: 10.1016/0167-4889(94)90018-3.
- Fournier H., Butterworth R.F. Effects of maternal thiamine deficiency on the development of thiamine-dependent enzymes in regions of the rat brain. *Neurochem Int*. 1989;15(4):439–444. doi: 10.1016/0197-0186(89)90162-9.
- Kimura S., Ohtuki N., Nezu A., Tanaka M., Takeshita S. Clinical and radiologic improvements in mitochondrial encephalomyelopathy following sodium dichloroacetate therapy. *Brain Dev*. 1997;19(8):535–540. doi: 10.1016/s0387-7604(97)00074-0.
- Sterzel R.B., Semar M., Loneragan E.T., Treser G., Lange K. Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J Clin Invest*. 1971;50(11):2295–2304. doi: 10.1172/JCI106727.
- Lu'ong K.V., Nguyen L.T. Thiamine and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2012;316(1–2):1–8. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.008.
- Karuppagounder S.S., Xu H., Shi Q., Chen L.H., Pedrini S., Pechman D. et al. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. *Neurobiol Aging*. 2009;30(10):1587–1600. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.013.
- Neri M., Cantatore S., Pomara C., Riezzo I., Bello S., Turillazzi E., Fineschi V. Immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and involvement of COX-2, quantitatively confirmed by Western blot analysis, in Wernicke's encephalopathy. *Pathol Res Pract*. 2011;207(10):652–658. doi: 10.1016/j.prp.2011.07.005.
- Jhala S.S., Wang D., Hazell A.S. Thiamine deficiency results in release of soluble factors that disrupt mitochondrial membrane potential and down-regulate the glutamate transporter splice-variant GLT-1b in cultured astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;448(3):335–341. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.017.
- Zhang H., Peng A.L., Zhao F.F., Yu L.H., Wang M.Z., Osorio J.S., Wang H.R. Thiamine ameliorates inflammation of the ruminal epithelium of Saanen goats suffering from subacute ruminal acidosis. *J Dairy Sci*. 2020;103(2):1931–1943. doi: 10.3168/jds.2019-16944.
- Pavlov D., Gorlova A., Bettendorff L., Kalueff A.A., Umriukhin A., Proshin A. et al. Enhanced conditioning of adverse memories in the mouse modified swim test is associated with neuroinflammatory changes – effects that are susceptible to antidepressants. *Neurobiol Learn Mem*. 2020;172:107227. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107227.
- Roomi M.W., Ishaque A., Khan N.R., Eylar E.H. Glycoproteins and albumin in peripheral nerve myelin. *J Neurochem*. 1978;31(1):375–379. doi: 10.1111/j.1471-4159.1978.tb12476.x.
- Michailova M., Keita Y., Caspary S., Solem E., Kratzer W., Worner G., Rietbrock N. Inhibitory effect of vitamin B6 on nonenzymatic glycation of albumin and hemoglobin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1992;30(11):547–548.
- Oka T., Komori N., Kuwahata M., Okada M., Natori Y. Vitamin B6 modulates expression of albumin gene by inactivating tissue-specific DNA-binding protein in rat liver. *Biochem J*. 1995;309(1):243–248. doi: 10.1042/bj3090243.
- Isola L.M., Zhou S.L., Kiang C.L., Stump D.D., Bradbury M.W., Berk P.D. 3T3 fibroblasts transfected with a cDNA for mitochondrial aspartate aminotransferase express plasma membrane fatty acid-binding protein and saturable fatty acid uptake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(21):9866–9870. doi: 10.1073/pnas.92.21.9866.
- Almeida M.R., Mabasa L., Crane C., Park C.S., Venancio V.P., Bianchi M.L., Antunes L.M. Maternal vitamin B6 deficient or supplemented diets on expression of genes related to GABAergic, serotonergic, or glutamatergic pathways in hippocampus of rat dams and their offspring. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(7):1615–1624. doi: 10.1002/mnfr.201500950.
- Rai N.K., Ashok A., Rai A., Tripathi S., Nagar G.K., Mitra K., Bandyopadhyay S. Exposure to As, Cd and Pb-mixture impairs myelin and axon development in rat brain, optic nerve and retina. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;273(2):242–258. doi: 10.1016/j.taap.2013.05.003.
- Castegna A., Palmieri L., Spera I., Porcelli V., Palmieri F., Fabis-Pedrini M.J. et al. Oxidative stress and reduced glutamine synthetase activity in the absence of inflammation in the cortex of mice with experimental allergic encephalomyelitis. *Neuroscience*. 2011;185:97–105. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.041.
- Swanson K.V., Deng M., Ting J.P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
- Zhang P., Tsuchiya K., Kinoshita T., Kushiya H., Suidasari S., Hatakeyama M. et al. Vitamin B6 Prevents IL-1beta Protein Production by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *J Biol Chem*. 2016;291(47):24517–24527. doi: 10.1074/jbc.M116.743815.
- Sanada Y., Kumoto T., Suehiro H., Nishimura F., Kato N., Hata Y., Sorisky A., Yanaka N. RASSF6 expression in adipocytes is down-regulated by interaction with macrophages. *PLoS One*. 2013;8(4):e61931. doi: 10.1371/journal.pone.0061931.
- Selhub J., Byun A., Liu Z., Mason J.B., Bronson R.T., Crott J.W. Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10-/- model of inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem*. 2013;24(12):2138–2143. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.005.
- Chang H.Y., Tang F.Y., Chen D.Y., Chih H.M., Huang S.T., Cheng H.D. et al. Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1440–1449. doi: 10.3945/ajcn.113.064477.
- Buesing S., Costa M., Schilling J.M., Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician*. 2019;22(1):45–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11558625>.
- Erfanparast A., Escort M., Tamaddonfar E., Maroufi S., Kazemi-Shojaei S., Dabbaghi M., Taati M. Systemic and local peripheral injections of vitamin B12 suppressed orofacial nociception induced by formalin in rats. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;64(2):85–90. doi: 10.1055/s-0033-1353164.
- Xu J., Wang W., Zhong X.X., Feng Y., Wei X., Liu X.G. EXPRESS: Methylcobalamin ameliorates neuropathic pain induced by vincristine in rats: Effect on loss of peripheral nerve fibers and imbalance of cytokines in the spinal dorsal horn. *Mol Pain*. 2016;12. doi: 10.1177/1744806916657089.
- Sampaio A.L., Dalli J., Brancalione V., D'Aquisto F., Perretti M., Wheatley C. Biphasic modulation of NOS expression, protein and nitrite products by hydroxocobalamin underlies its protective effect in endotoxemic shock: downstream regulation of COX-2, IL-1beta, TNF-alpha, IL-6, and HMGB1 expression. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:741–804. doi: 10.1155/2013/741804.
- Tamaddonfar E., Tamaddonfar S., Cheraghian S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: Role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum*. 2018;9(4):329–335. doi: 10.30466/vrf.2018.33104.
- Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz*. 1998;12(2):136–141. doi: 10.1007/s004829800054.
- Sudduth T.L., Powell D.K., Smith C.D., Greenstein A., Wilcock D.M. Induction of hyperhomocysteinemia models vascular dementia by induction of cerebral microhemorrhages and neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(5):708–715. doi: 10.1038/jcbfm.2013.1.
- Hoffmann M.A., Lalla E., Lu Y., Gleason M.R., Wolf B.M., Tanji N. et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest*. 2001;107(6):675–683. doi: 10.1172/JCI10588.

42. Zhang X., Chen S., Li L., Wang Q., Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology*. 2008;54(7):1112–1119. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.02.020.
43. Samblas M., Martinez J.A., Milagro F. Folic Acid Improves the Inflammatory Response in LPS-Activated THP-1 Macrophages. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1312626. doi: 10.1155/2018/1312626.
44. Wang T., Zhang T., Sun L., Li W., Zhang C., Yu L., Guan Y. Gestational B-vitamin supplementation alleviates PM2.5-induced autism-like behavior and hippocampal neurodevelopmental impairment in mice offspring. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;185:109–686. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109686.
45. Nenseter M.S., Ueland T., Retterstol K., Strom E., Morkrid L., Landaas S. et al. Dysregulated RANK ligand/RANK axis in hyperhomocysteinemic subjects: effect of treatment with B-vitamins. *Stroke*. 2009;40(1):241–247. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522955.
46. Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Сорокина М.А. Роль витаминов в профилактике рака и их влияние на эффективность противоопухолевой терапии: систематический анализ доказательных исследований. *Терапия*. 2018;4(1):108–120. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36479>.
47. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Ковражкина Е.А. О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина В12. *Российский журнал боли*. 2017;2(2):62–73. Режим доступа: <https://medi.ru/info/13514/>
48. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с.
49. Механик А.Г. Искусственный интеллект на страже здоровья. Беседа первая с О.А. Громовой и И.Ю. Торшиным. *Стимул: Журнал об инновациях в России*. 2019. Режим доступа: <https://stimulonline/articles/science-and-technology/iskusstvennyy-intellekt-na-strazhe-zdorovya-beseda-pervaya/>.
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Филимонова М.В. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В1, В6 и В12. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018;1(1):62–66. doi: 10.26442/2414-357X_2018.1.62-66.

References

1. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSPS). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
2. Putilina M.V. Vertebrogenic back pain: Current Potentials For Treatment. *Pharmateca*. 2012;7(7):95–99. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/8155>.
3. Mozolevsky Yu.V., Barinov A.N. Combination treatment for tunnel neuropathies of the lower extremities. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;4(1):10–20. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2449.
4. Barinov A.N. Entrapment neuropathies: rationale for pathogenetic therapy. *Vrach = Doctor*. 2012;4(3):31–37. (In Russ.) Available at: <http://neuro.rusvrach.ru/ru/vrach-2012-04-07>.
5. Mumenthaler M., Stöhr M., Müller-Vahl H. (eds.). *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. 501 p.
6. Andreev A.V., Gromova O.A., Skoromets A.A. The use of mido-calm blockades in the treatment of spondylo-genic lumbar pain syndromes. Results of the double-blind study. *RMZH = RMJ*. 2002;2(1):968–972. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_midokalmovykh_blokad_v_lechenii_spondilogennykh_poyasnichnykh_bolevykh_sindromov_Rezulytaty_dvoynogo_slepogo_issledovaniya.
7. Fischhoff D., Spivakovskiy S. Are pharmacological treatments for oro-facial pain effective? *Evid Based Dent*. 2018;19(1):28–29. doi: 10.1038/sj.ebd.6401294.
8. Torshin I.Y., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):72–80. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-72-80.
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Prokopovich O.A. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin within the human proteome. *Neurologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Neurology and rheumatology. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2016;2(2):76–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29187690>.
10. Torshin I.Y., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A., Gromov A.N. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78–85. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85.
11. Midttun O., Hustad S., Schneede J., Vollset S.E., Ueland P.M. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):131–138. doi: 10.1093/ajcn/86.1.131.
12. Bettendorff L., Wins P., Lesourd M. Subcellular localization and compartmentation of thiamine derivatives in rat brain. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1222(1):1–6. doi: 10.1016/0167-4889(94)90018-3.
13. Fournier H., Butterworth R.F. Effects of maternal thiamine deficiency on the development of thiamine-dependent enzymes in regions of the rat brain. *Neurochem Int*. 1989;15(4):439–444. doi: 10.1016/0197-0186(89)90162-9.
14. Kimura S., Ohtuki N., Nezu A., Tanaka M., Takeshita S. Clinical and radiologic improvements in mitochondrial encephalomyelopathy following sodium dichloroacetate therapy. *Brain Dev*. 1997;19(8):535–540. doi: 10.1016/s0387-7604(97)00074-0.
15. Sterzel R.B., Semar M., Lonergan E.T., Treser G., Lange K. Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J Clin Invest*. 1971;50(11):2295–2304. doi: 10.1172/JCI106727.
16. Lu'ong K.V., Nguyen L.T. Thiamine and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2012;316(1–2):1–8. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.008.
17. Karuppagounder S.S., Xu H., Shi Q., Chen L.H., Pedrini S., Pechman D. et al. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. *Neurobiol Aging*. 2009;30(10):1587–1600. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.013.
18. Neri M., Cantatore S., Pomara C., Riezso I., Bello S., Turillazzi E., Fineschi V. Immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and involvement of COX-2, quantitatively confirmed by Western blot analysis, in Wernicke's encephalopathy. *Pathol Res Pract*. 2011;207(10):652–658. doi: 10.1016/j.prp.2011.07.005.
19. Jhala S.S., Wang D., Hazell A.S. Thiamine deficiency results in release of soluble factors that disrupt mitochondrial membrane potential and down-regulate the glutamate transporter splice-variant GLT-1b in cultured astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;448(3):335–341. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.017.
20. Zhang H., Peng A.L., Zhao F.F., Yu L.H., Wang M.Z., Osorio J.S., Wang H.R. Thiamine ameliorates inflammation of the ruminal epithelium of Saanen goats suffering from subacute ruminal acidosis. *J Dairy Sci*. 2020;103(2):1931–1943. doi: 10.3168/jds.2019-16944.
21. Pavlov K., Gorlova A., Bettendorff L., Kalueff A.A., Umriukhin A., Proshin A. et al. Enhanced conditioning of adverse memories in the mouse modified swim test is associated with neuroinflammatory changes – effects that are susceptible to antidepressants. *Neurobiol Learn Mem*. 2020;172:107227. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107227.
22. Roomi M.W., Ishaque A., Khan N.R., Eylar E.H. Glycoproteins and albumin in peripheral nerve myelin. *J Neurochem*. 1978;31(1):375–379. doi: 10.1111/j.1471-4159.1978.tb12476.x.
23. Michailova M., Keita Y., Caspary S., Solem E., Kratzer W., Worner G., Rietbrock N. Inhibitory effect of vitamin B6 on nonenzymatic glycation of albumin and hemoglobin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1992;30(11):547–548.
24. Oka T., Komori N., Kuwahata M., Okada M., Natori Y. Vitamin B6 modulates expression of albumin gene by inactivating tissue-specific DNA-binding protein in rat liver. *Biochem J*. 1995;309(1):243–248. doi: 10.1042/bj3090243.
25. Isola L.M., Zhou S.L., Kiang C.L., Stump D.D., Bradbury M.W., Berk P.D. 3T3 fibroblasts transfected with a cDNA for mitochondrial aspartate aminotransferase express plasma membrane fatty acid-binding protein and saturable fatty acid uptake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(21):9866–9870. doi: 10.1073/pnas.92.21.9866.
26. Almeida M.R., Mabasa L., Crane C., Park C.S., Venancio V.P., Bianchi M.L., Antunes L.M. Maternal vitamin B6 deficient or supplemented diets on expression of genes related to GABAergic, serotonergic, or glutamatergic pathways in hippocampus of rat dams and their offspring. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(7):1615–1624. doi: 10.1002/mnfr.201500950.
27. Rai N.K., Ashok A., Rai A., Tripathi S., Nagar G.K., Mitra K., Bandyopadhyay S. Exposure to As, Cd and Pb-mixture impairs myelin and axon development in rat brain, optic nerve and retina. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;273(2):242–258. doi: 10.1016/j.taap.2013.05.003.
28. Castegna A., Palmieri L., Spera I., Porcelli V., Palmieri F., Fabis-Pedrini M.J. et al. Oxidative stress and reduced glutamine synthetase activity in the absence of inflammation in the cortex of mice with experimental allergic encephalomyelitis. *Neuroscience*. 2011;185:97–105. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.041.
29. Swanson K.V., Deng M., Ting J.P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
30. Zhang P., Tsuchiya K., Kinoshita T., Kushiya H., Suidasari S., Hatakeyama M. et al. Vitamin B6 Prevents IL-1beta Protein Production by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *J Biol Chem*. 2016;291(47):24517–24527. doi: 10.1074/jbc.M116.743815.
31. Sanada Y., Kumoto T., Suehiro H., Nishimura F., Kato N., Hata Y., Sorisky A., Yanaka N. RASSF6 expression in adipocytes is down-regulated by interaction with macrophages. *PLoS One*. 2013;8(4):e61931. doi: 10.1371/journal.pone.0061931.
32. Selhub J., Byun A., Liu Z., Mason J.B., Bronson R.T., Crott J.W. Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10-/- model of inflam-

- matory bowel disease. *J Nutr Biochem*. 2013;24(12):2138–2143. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.005.
33. Chang H.Y., Tang F.Y., Chen D.Y., Chih H.M., Huang S.T., Cheng H.D. et al. Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1440–1449. doi: 10.3945/ajcn.113.064477.
 34. Buesing S., Costa M., Schilling J.M., Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician*. 2019;22(1):45–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11558625>.
 35. Erfanparast A., Escort M., Tamaddonfar E., Maroufi S., Kazemi-Shojaei S., Dabbaghi M., Taati M. Systemic and local peripheral injections of vitamin B12 suppressed orofacial nociception induced by formalin in rats. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;64(2):85–90. doi: 10.1055/s-0033-1353164.
 36. Xu J., Wang W., Zhong X.X., Feng Y., Wei X., Liu X.G. EXPRESS: Methylcobalamin ameliorates neuropathic pain induced by vincristine in rats: Effect on loss of peripheral nerve fibers and imbalance of cytokines in the spinal dorsal horn. *Mol Pain*. 2016;12. doi: 10.1177/1744806916657089.
 37. Sampaio A.L., Dall'i J., Brancalione V., D'Acquisto F., Perretti M., Wheatley C. Biphasic modulation of NOS expression, protein and nitrite products by hydroxocobalamin underlies its protective effect in endotoxemic shock: downstream regulation of COX-2, IL-1 β , TNF- α , IL-6, and HMGB1 expression. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:741–804. doi: 10.1155/2013/741804.
 38. Tamaddonfar E., Tamaddonfar S., Cheraghian S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: Role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum*. 2018;9(4):329–335. doi: 10.30466/vrf.2018.33104.
 39. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz*. 1998;12(2):136–141. doi: 10.1007/s004829800054.
 40. Sudduth T.L., Powell D.K., Smith C.D., Greenstein A., Wilcock D.M. Induction of hyperhomocysteinemia models vascular dementia by induction of cerebral microhemorrhages and neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(5):708–715. doi: 10.1038/jcbfm.2013.1.
 41. Hofmann M.A., Lalla E., Lu Y., Gleason M.R., Wolf B.M., Tanji N. et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest*. 2001;107(6):675–683. doi: 10.1172/JCI10588.
 42. Zhang X., Chen S., Li L., Wang Q., Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology*. 2008;54(7):1112–1119. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.02.020.
 43. Samblas M., Martinez J.A., Milagro F. Folic Acid Improves the Inflammatory Response in LPS-Activated THP-1 Macrophages. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1312626. doi: 10.1155/2018/1312626.
 44. Wang T., Zhang T., Sun L., Li W., Zhang C., Yu L., Guan Y. Gestational B-vitamin supplementation alleviates PM2.5-induced autism-like behavior and hippocampal neurodevelopmental impairment in mice offspring. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;185:109–686. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109686.
 45. Nenseter M.S., Ueland T., Retterstol K., Strom E., Morkrid L., Landaas S. et al. Dysregulated RANK ligand/RANK axis in hyperhomocysteinemic subjects: effect of treatment with B-vitamins. *Stroke*. 2009;40(1):241–247. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522995.
 46. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Sorokina M.A. The role of vitamins in cancer prevention and their influence at anticancer treatment efficacy: systematic analysis of evidentiary research works. *Terapiya = Therapy*. 2018;4(108–120. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36479>.
 47. Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Kovrazhkina E.A. On the antitumor potential of vitamin B12. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2017;2(2):62–73. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/13514>.
 48. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and reproductive health*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 672 p. (In Russ.)
 49. Mechanic A.G. Artificial intelligence on guard of health. The first conversation with O.A. Thundering and I.Yu. Torshin. *Stimul: Zhurnal ob innovatsiyakh v Rossii = Stimulus: Journal of Innovation in Russia*. 2019. (In Russ.) Available at: <https://stimulonline/articles/science-and-technology/iskusstvenny-intellekt-na-strazhe-zdorovya-beseda-pervaya/>.
 50. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Frolova D.E., Filimonova M.V. Antitumor effects of the combined use of vitamins B1, B6 and B12. *Nevrologiya i Revmatologiya (Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum) = Neurology and Rheumatology (Appendix to the journal. Consilium Medicum)*. 2018;1(1):62–66. (In Russ.) doi: 10.26442/2414-357X_2018.1.62-66.

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42; научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1; Scopus: 7003589812; SPIN-код: 6317-9833; AuthorID: 94901; ResearcherID: J-4946-2017; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42; Scopus Author ID: 7003300274; ResearcherID: C-7683-2018; РИНЦ: SPIN-код: 1375-1114; AuthorID: 54104

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, 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: profput@mail.ru

Майорова Лариса Александровна, д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории технологии Ленгмюра – Блоджетт Института макрогетероциклических соединений, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 153000, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 7; ResearcherID: B-6288-2016; РИНЦ SPIN-код: 7190-2147; AuthorID: 19199; Scopus Author ID: 6701491872; e-mail: maiorova.larissa@gmail.com

Семенов Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences; 42, Vavilova, Moscow, 119333, Russia; researcher of the Center for Big Data Storage and Analysis, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lomonosov Moscow State University"; 27, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospekt, Moscow, 119192, Russia; Scopus Author ID: 7003589812; SPIN-код: 6317-9833; AuthorID: 94901; WOS: J-4946-2017; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Cand. of Sci. (Chem.), Senior Researcher of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences; 42, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; Scopus Author ID: 7003300274; ResearcherID: C-7683-2018.

Marina V. Putilina, Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of clinical pharmacology of the medical faculty, 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 St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: profput@mail.ru

Larissa A. Maiorova, Doctor of Science (Phys. and Math.), leading researcher, Head of Laboratory of Langmuir-Blodgett technology, Institute of Macrocyclic Compounds, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State University of Chemistry and Technology" Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 7, Sheremetevsky Prospekt, Ivanovo, 153000, Russia; ResearcherID: B-6288-2016; Scopus Author ID: 6701491872; e-mail: maiorova.larissa@gmail.com

Vladimir A. Semenov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

Боль в нижней части спины: что должен знать врач?

Н.В. Пизова, ORCID: 0000-0002-7465-0677, e-mail: pizova@yandex.ru

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

Резюме

Боль в нижней части спины является важной проблемой здравоохранения и одной из основных причин инвалидности во всем мире, а также симптоматическим и доброкачественным состоянием. Описаны основные механические, системные и неспецифические причины ее развития. Детально рассмотрены симптомы «красных флажков», которые требуют особого внимания со стороны практикующего врача, а при их выявлении – тщательного диагностического поиска причин болевого синдрома. Отмечено, что специфическая причина боли может быть обнаружена только у небольшого процента пациентов. Сделан акцент на диагностику и дифференциальную диагностику, проводимую у лиц с болью в нижней части спины, с указанием на особенности анамнестических данных и результатов объективного осмотра. Неконтрастная магнитно-резонансная томография считается лучшим методом визуализации для исследования боли в пояснице, когда не удается консервативное лечение или когда присутствуют «красные флажки», указывающие на основную причину боли. Визуализация не рекомендуется для большинства пациентов с неспецифической механической болью в пояснице. Представлены основные терапевтические стратегии острой и хронической боли в нижней части спины. Для лечения острой или хронической боли в нижней части спины можно применять несколько методов лечения, направленных на уменьшение интенсивности болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента. Описаны основные группы препаратов, применяемых у этих пациентов. Более углубленно рассмотрены нестероидные противовоспалительные препараты, и особенно нимесулид.

Ключевые слова: острая и хроническая боль в нижней части спины, «красные флажки», нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Для цитирования: Пизова Н.В. Боль в нижней части спины: что должен знать врач? *Медицинский совет*. 2020;(8):65–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-65-70.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Low back pain: what should a doctor know?

Nataliia V. Pizova, ORCID: 0000-0002-7465-0677, e-mail: pizova@yandex.ru

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

Abstract

Low back pain is an important public health problem and one of the major causes of disability worldwide, as well as a symptomatic and benign condition. The article describes the main mechanical, systemic and non-specific causes of pain development. The “red flag” symptoms, which call for special attention from the practitioner, are considered in detail and if they are detected, a thorough diagnostic search for the causes of the pain syndrome is required. It is noted that a specific cause of pain can only be detected in a small percentage of patients. Emphasis is placed on the diagnosis and differential diagnosis carried out in individuals with low back pain, indicating the features of anamnestic data and the results of an objective examination. Non-contrast magnetic resonance imaging is considered the best imaging method for examining low back pain, when conservative treatment fails or when red flag symptoms indicating the underlying cause of the pain are present. Imaging is not recommended for most patients with nonspecific mechanical low back pain. The author presents the main therapy approaches in the treatment of acute and chronic low back pain. Several treatment methods can be used to treat acute or chronic low back pain, which are aimed at reducing the intensity of pain syndrome and improving the patient's quality of life. The main groups of drugs used in these patients are described. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and nimesulide in particular are discussed in more depth.

Keywords: acute and chronic low back pain, red flags, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

For citation: Pizova N.V. Low back pain: what should a doctor know? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):65–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-65-70.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) является важной проблемой здравоохранения и одной из основных причин инвалидности во всем мире [1, 2]. У большинства пациентов наблюдаются легкие эпизоды с благоприятными функциональными исходами [3]. Тем не менее у части этих пациентов отмечается прогрессирование и боль становится хронической (боль сохраняется более 3 месяцев) [1]. Эти пациенты несут большую часть прямых и косвенных расходов, связанных с БНЧС [4, 5]. Среди пациентов с БНЧС 24–80% имеют рецидивы в течение одного года [6]. Риск БНЧС возрастает у лиц старше 35 лет, причем распространенность среди женщин больше. Также риск развития БНЧС выше у людей, занятых на работах, требующих длительного сидения и стояния, и у лиц, работа которых связана с тяжелыми физическими нагрузками [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БНЧС

Несмотря на очень высокую распространенность БНЧС, ее патофизиология плохо изучена и отсутствует связь между результатами исследований и клиническими симптомами [8]. БНЧС определяется как боль и дискомфорт, локализованные ниже реберного края и выше нижних ягодичных складок, с или без иррадиации в ноги (ишиас) [9]. БНЧС является симптоматическим и доброкачественным состоянием. Приблизительно у 90% пациентов устанавливается неспецифическая боль, которая определяется как «боль в пояснице, не относящаяся к известной, узнаваемой и специфической патологии» [10]. В таких случаях нет необходимости в проведении дополнительных инструментальных или лабораторных исследований, но они должны быть обязательно выполнены при подозрении на специфическую природу боли [11, 12].

Неконтрастная магнитно-резонансная томография (МРТ) считается лучшим методом визуализации для исследования боли в пояснице, когда не удается консервативное лечение или когда присутствуют «красные флажки», указывающие на основную причину боли [13, 14]. «Красные флажки» были определены критериями соответствия ACR [13, 14]. Комплекс «красных флажков», требующих особого внимания со стороны практикующего врача и последующего диагностического поиска причин болевого синдрома, включает: возраст менее 20 и старше 50 лет; незначительную травму у лиц старше 50 лет; наличие травмы в анамнезе; идиопатическую лихорадку; инфекции мочевыводящих путей, кожные воспалительные изменения либо проникающие ранения в области локализации болевого синдрома; некупирующиеся ночные боли или боли покоя; прогрессирующую или инвалидизирующую неврологическую симптоматику; потерю массы тела; подозрение либо наличие в анамнезе онкологических заболеваний; остеопороз; длительное использование стероидных препаратов; состояние иммуносупрессии; наркозависимость; отсут-

ствие эффекта от 6-недельной консервативной терапии. Конкретная причина боли может быть обнаружена только у небольшого процента пациентов с БНЧС – это специфическая БНЧС (не более 1–3%) [15]. Более 90% классифицируются как имеющие неспецифическую боль [1]. Наряду со специфической и неспецифической БНЧС, согласно классификации G. Waddell, рекомендованной рабочей группой Европейской федерации неврологических обществ по ведению пациентов с БНЧС, выделяют радикулопатию [16]. В основе радикулопатии (невропатическая боль) лежит компрессия спинномозгового корешка, возникающая в результате сдавления экструзией диска или диско-остеофитным комплексом или при спондилолистезе. На этот вид БНЧС приходится от 1 до 5% случаев. При радикулопатии пациент испытывает боль, слабость или онемение в ноге из-за раздражения корешков спинного мозга (например, из-за стенозного отверстия или грыжи диска) [17].

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БНЧС

Оценка пациента с БНЧС должна начинаться со сбора анамнеза и физического осмотра, по этим результатам определяется дальнейшая тактика. Наличие «красных флажков» требует проведения дополнительного обследования. Ключевые вопросы анамнеза включают определение характера боли, локализацию, иррадиацию, интенсивность, провоцирующие и усиливающие боль факторы, наличие эпизодов боли в спине раньше, в каком положении уменьшается боль и др. Клинический осмотр должен включать осмотр области позвоночника, наличие или отсутствие напряжения мышц спины, оценивается подвижность суставов, положение таза и длина ног, походка больного, есть или нет симптомы натяжения, проводится перкуссия каждого позвонка, оценивается наличие чувствительных, двигательных и тазовых расстройств. Визуализация не рекомендуется для большинства пациентов с неспецифической механической болью в пояснице при отсутствии «красных флажков» [13, 18, 19]. Наличие радикулопатии с болью в пояснице не является показателем для ранней визуализации [13, 20].

Дифференциальный диагноз обобщен в *табл.*

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БНЧС

Для лечения острой или хронической БНЧС можно применять несколько методов лечения, направленных на уменьшение интенсивности болевого синдрома и улучшение качества жизни. Пациента с острой неспецифической БНЧС нужно информировать о благоприятном прогнозе и доброкачественном характере заболевания. Необходимо рекомендовать сохранение умеренной двигательной активности и избегать избыточных физических нагрузок. Показано назначение доказанного эффективного лечения (медикаментозное и немедикаментозное) и коррекция тактики ведения при ее неэффективности в

● **Таблица.** Дифференциальная диагностика механической боли в пояснице [21]

● **Table.** Differential diagnosis of mechanical low back pain [21]

Диагноз (процент пациентов с болью в пояснице)	Основные характеристики и клинические признаки
Напряжение/растяжение мышц пояснично-крестцового отдела (70%)	Часто после изолированных травматических инцидентов; боль усиливается при движении, облегчается отдыхом; обследование может выявить ограничения в объеме движения, мышечную слабость или триггерные точки
Поясничный спондилез (10%)	Чаше встречается у лиц старше 40 лет; боль может присутствовать в поясничной области или распространяться на бедра; боль усиливается при физической активности, при вращении поясничного отдела позвоночника; неврологическое обследование обычно нормальное
Грыжа диска (от 5 до 10%)	Чаше всего затрагивает нервный корешок L5 или S1, L4–L5 или L5–S1 (в 90–95% случаев); симптомы могут включать боль, парестезии, чувствительные и двигательные нарушения, снижение рефлексов в зависимости от пораженного нервного корешка
Спондилолиз (менее 5%*)	Распространен у юных спортсменов; уменьшение боли при наклонах вперед и усиление при разгибании поясничной области; визуализация необходима для диагностики, но ранняя визуализация при отсутствии «красных флажков», как правило, не требуется; обычно встречается в нижнем поясничном отделе, чаще всего L5
Компрессионный перелом позвонка (4%)	Симптомы могут появляться постепенно или остро; острые эпизоды обычно проходят через 4–6 нед., но неправильное заживление или дополнительные переломы могут привести к хронической боли и функциональным нарушениям; проявляется как локализованная боль в спине, которая усиливается при сгибании, и часто имеется болезненность при пальпации; факторы риска включают в себя возраст, травмы в анамнезе, хроническое использование стероидов и остеопороз; для подтверждения диагноза должна быть выполнена рентгенография
Спондилолистез (от 3 до 4%)	Боль часто иррадирует в ягодицы или заднюю часть бедра; боль в ногах может быть сильнее, чем боль в спине; часто имеются парестезии, онемение или слабость; встречается на уровне L5 в 90% случаев
Стеноз позвоночного канала (3%)	Проявляется болью в спине, иногда с потерей чувствительности или слабостью в ногах; боль в икрах при движении, которая облегчается отдыхом/сидением; результаты неврологического осмотра в норме; рентгенографическое или томографическое исследование

* Встречается менее чем у 5% населения в целом, но до 50% у подростков.

течение 4–12 нед. [22, 23]. После регресса боли регулярные физические упражнения, плавание, пешие прогулки уменьшают вероятность ее рецидивов [24, 25].

Лекарственные средства, применяемые при острой БНЧС, включают анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, в ряде случаев назначаются противосудорожные средства, антидепрессанты [26, 27]. Выбор лекарственных средств, их комбинации, способы введения и дозировки в значительной степени определяются состоянием пациента, особенностями клинической картины и их переносимостью. При хронической неспецифической БНЧС необходимо добавление лечебной гимнастики, когнитивно-поведенческой терапии и в ряде случаев антидепрессантов [28]. При радикулопатии наиболее эффективны эпидуральное введение анестетиков и глюкокортикоидов, а также хирургическое лечение, часто помогают антиконвульсанты, НПВП и миорелаксанты [29].

НПВП являются наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами для лечения БНЧС. НПВП эффективны для терапии острой и хронической боли в спине (уровень доказательности А). Согласно Европейским рекомендациям по лечению неспецифической БНЧС с учетом побочных эффектов НПВП должны назначаться на короткий срок (максимальная продолжительность приема не должна превышать 3 мес.) [28].

Все НПВП условно можно разделить на группы исходя из преимущественного воздействия на изоформы циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Большинство стандартных НПВП (диклофенак, кетопрофен, индометацин и др.)

относятся к неселективным ингибиторам ЦОГ. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 – нимесулид и мелоксикам, высокоселективные – коксибы. Селективность препаратов в отношении ЦОГ-2 обеспечивает более высокую степень безопасности в отношении язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Нимесил (нимесулид) – широко применяемый препарат из группы НПВП. Молекула нимесулида обладает щелочными свойствами, что затрудняет ее проникновение в слизистую верхних отделов ЖКТ, существенно снижая вероятность контактного раздражения. С другой стороны, благодаря своим химическим свойствам нимесулид может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления (например, в воспаленном суставе) в концентрации большей, чем в плазме крови [30, 31]. Проспективное рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование нимесулида и ибупрофена при острой боли в пояснично-крестцовой области показало, что нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней так же эффективен, как и ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в день в течение того же времени, по стандартным показателям оценки интенсивности боли в спине. При этом у пациентов, получавших нимесулид, отмечалось достоверно большее увеличение повседневной активности и объема движений (латерофлексии) в поясничном отделе позвоночника по сравнению с группой пациентов, леченных ибупрофеном. В группе принимавших нимесулид зафиксировано меньшее число побочных эффектов со стороны ЖКТ, однако различия не достигали статистиче-

ской значимости [32]. Данные о лучшей переносимости нимесулида по сравнению с другими НПВП получены в ряде исследований. Bradbury F. оценил частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании в реальной клинической практике диклофенака ($n = 3553$), нимесулида ($n = 3807$) и ибупрофена ($n = 1470$). Большая часть больных (77,8%) получала НПВП не более 14 дней. Оказалось, что суммарная частота гастроинтестинальных осложнений при использовании нимесулида не отличалась от таковой при применении ибупрофена (8,1 и 8,6%), но была существенно меньше в сравнении с диклофенаком (2,1%; $p < 0,05$) [33]. Conforti A. et al. оценили число сообщений о серьезных нежелательных эффектах, связанных с приемом различных НПВП. В ходе этого исследования было проанализировано 10 608 подобных сообщений. Согласно полученным данным, нимесулид вызывал серьезные осложнения со стороны ЖКТ в два раза реже, чем иные НПВП. Число сообщений, связанных с этим препаратом, составило 10,4%, в то время как с диклофенаком – 21,2%, кетопрофеном – 21,7, пироксикамом – 18,6% [34]. Таким образом, нимесулид (Нимесил) – препарат с весьма благоприятным сочетанием мощного анальгетического, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Риск развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида суммарно ниже, чем при применении традиционных НПВП. Поэтому нимесулид представляется препаратом выбора лечения различных болевых синдромов.

Описание клинического случая

Пациент К., 33 года. Вес 98 кг.

Обратился амбулаторно с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника при движении (максимально при наклоне влево или вперед, усиливается при длительной ходьбе), боль иррадирует в левый бок. При неловком движении ночью боли усиливаются с иррадиацией в ноги и ощущением мурашек в ногах.

Из анамнеза. Боли в поясничном отделе беспокоят в течение 10 лет, возникали после нагрузки на работе (сварщик, часто приходится поднимать тяжести и переносить на плече). Последние обострения 8 лет назад и 5 лет назад (подъем тяжестей на работе). Течение хронически-рецидивирующее. Настоящее ухудшение 3 дня назад после неловкого движения с грузом на плече – появились боли в поясничном отделе с иррадиацией в левый бок.

В сознании, ориентирован в пространстве, времени, собственной личности, речевому контакту доступен. Движения обоих глаз в полном объеме, нистагма нет, зрачки D=S, реакция на свет живая прямая и содружественная. Чувствительность на лице сохранена, точки Валле безболезненны, нижнечелюстной рефлекс живой. Лицо симметрично. Слезотечения и гиперакции нет. Глотание и речь не нарушены. Язык по средней линии. Рефлексы с рук низкие D=S, патологических кистевых рефлексов нет. Брюшные рефлексы живые D=S. Рефлексы с ног: коленные D=S, низкие, ахилловы вызываются, справа живой, слева низкий. Сила в руках и ногах 5 баллов. Мышечный тонус в руках и ногах не

изменен. В позе Ромберга устойчив, координаторные пробы в конечностях выполняет удовлетворительно. Сглажен поясничный лордоз, отмечаются грудной кифоз, выраженное ограничение объема движений в поясничном отделе, болезненность остистых отростков 3–5-го поясничных позвонков, умеренная болезненность и напряжение паравертебральных мышц в поясничном отделе слева. Симптом Ласега 40° слева. Гипералгезия по наружной и тыльной поверхности левой стопы. МРТ: грыжа L5-S1 левосторонняя парафореминальная 5 мм.

Заключение: левосторонняя радикулопатия L5-S1 (чувствительные нарушения – симптомы раздражения), умеренный вертебральный и мышечно-тонический синдром на фоне дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника, грыжи LV-SI.

Лечение: Нимесил по 1 пак. (100 мг нимесулида) 2 раза в день на 5–7 дней (до уменьшения болевого синдрома) и миорелаксант (тизанидин), исключение постельного режима, но ограничение физической нагрузки.

На повторном приеме через 5 дней болевой вертебральный синдром уменьшился с 7–8 до 4–5 баллов по шкале ВАШ. Увеличился объем движений в поясничном отделе, уменьшилась выраженность напряжения паравертебральных мышц. Положителен симптом Ласега слева под углом 60°. Рекомендовано: ограничение тяжелых физических нагрузок, выполнение индивидуально подобранного курса лечебной гимнастики, профилактические курсы массажа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе развития медицины своевременная диагностика острой и хронической БНЧС является важной проблемой. Необходимо учитывать, что требуется более обязательное дообследование лиц, которые на приеме в поликлинике предъявляют жалобы на боль в поясничной области, особенно при наличии повторных эпизодов. Особого внимания заслуживают те пациенты, у которых выявлены симптомы, требующие углубленного обследования с учетом «красных флажков». Данной категории желательно уже на первом приеме проводить достаточный объем лабораторного и инструментального исследований. Поведение динамического наблюдения за пациентами с острой БНЧС позволит не допустить хронизации процесса. В лечении пациентов с БНЧС требуется индивидуальный подход с учетом патогенетических факторов. Оно должно быть направлено на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности имеющихся симптомов. Следует отметить, что основными направлениями ведения данных больных являются купирование развившегося патологического процесса, проведение профилактических мер с целью предупреждения прогрессирования заболевания.



Поступила / Received ***
Поступила после рецензирования / Revised
Принята в печать / Accepted

- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira M.L., Genevay S. et al. Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769–781. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
- Costa L, Maher C.G., Hancock MJ, McAuley J.H., Herbert R.D., Costa L.O. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184(11):613–624. doi: 10.1503/cmaj.111271.
- Luo X, Pietrobon R, Sun S.X., Liu G.G., Hey L. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine*. 2004;29(1):79–86. doi: 10.1097/01.BRS.0000105527.13866.0F.
- 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.
- Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012;379(9814):482–491. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7.
- Bindra S., Sinha A.G.K., Benjamin A.I. Epidemiology of low back pain in indian population: a review. *Int J Basic Appl Med Sci*. 2015;5(1):166–179. Available at: https://www.cibtech.org/J-MEDICAL-SCIENCES/PUBLICATIONS/2015/Vol_5_No_1/29-JMS-029-BINDRA-EPIDEMOLOGY-REVIEW.pdf.
- Kader D.F., Wardlaw D., Smith F.W. Correlation between the MRI changes in the lumbar multifidus muscles and leg pain. *Clinical Radiology*. 2000;55(2):145–149. doi: 10.1053/crad.1999.0340.
- Verhagen A.P., Downie A., Popal N., Maher C., Koes B.W. Red flags present in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J*. 2016;25(9):2788–2802. doi: 10.1007/s00586-016-4684-0.
- Shah J.M., Patel K., Shah M.R., Rana D., Malhotra S. Comparison of efficacy and safety of thiocolchicoside and pregabalin in the treatment of acute non-specific low back pain: an open label randomized prospective study. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(5):1733–1738. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20163208.
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075–2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
- Stoohs R., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
- Patel N.D., Broderick D.F., Burns J., Deshmukh T.K., Fries I.B., Harvey H.B. et al. ACR appropriateness criteria low back pain. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(9):1069–1078. doi: 10.1016/j.jacr.2016.06.008.
- Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
- Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Основные синдромы поражения нервной системы. В: Н.Н. Яхно, Штульман Д.Р. (ред.). *Болезни нервной системы. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2001. Т. 1. С. 106–124.
- Вахнина Н.В. Хроническая пояснично-крестцовая боль: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(3):30–34. doi: 10.14412/2074-2711-2010-97.
- Duthey B. Background paper 6.24: low back pain. In: *Priority Medicines for Europe and the World «A Public Health Approach to Innovation»*. Update on 2004 Background Paper. Publisher: World Health Organization; 2013. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_24LBP.pdf.
- Casazza B.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician*. 2012;85(4):343–350. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2012/0215/p343.html>.
- Downie A., Williams C.M., Henschke N., Hancock MJ., Ostelo R.W., de Vet H.C. et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7095. doi: 10.1136/bmj.f7095.
- Chou R., Qaseem A., Owens D.K., Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;154(3):181–189. doi: 10.7326/0003-4819-154-3-20110210-00008.
- Will J.S., Bury D.C., Miller J.A. Mechanical Low Back Pain. *Am Fam Physician*. 2018;98(7):421–428. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/1001/p421.html>.
- Эрдес Ш.Ф. и др. *Неспецифическая боль в нижней части спины: диагностика, лечение, предупреждение. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики*. М.: КомплектСервис; 2008, 70 с.
- van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T., Hutchinson A. et al.; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2):169–191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
- Ojha H.A., Wyrsta N.J., Davenport T.E., Egan W.E., Gellhorn A.C. Timing of Physical Therapy Initiation for Nonsurgical Management of Musculoskeletal Disorders and Effects on Patient Outcomes: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016;46(2):56–70. doi: 10.2519/jospt.2016.6138.
- Vanti C., Andreatta S., Borghi S., Guccione A.A., Pillastri P., Bertozzi L. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2019;41(6):622–632. doi: 10.1080/09638288.2017.1410730.
- Kinkade S. Evaluation and Treatment of Acute Low Back Pain. *Am Fam Physician*. 2007;75(8):1181–1188. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2007/0415/p1181.html>.
- Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2010;112(4):810–833. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c43103.
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., Hildebrandt J., Klaber-Moffett J., Kovacs F. et al. Chapter 4. European Guidelines for the Management of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Eur Spine J*. 2006;15(2):192–300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
- Суслова Е.Ю., Парфенов В.А. Лечение боли в нижней части спины, применение мелоксикама. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):51–56. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-51-56.
- Rainsford K.D. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–1170. doi: 10.1185/030079906X104849.
- Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3–4):120–137. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9.
- Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;25(12):1579–1585. doi: 10.1097/00007632-200006150-00019.
- Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract*. 2004;58(s144):27–32. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.027_e.x.
- Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24:1081–1090. doi: 10.2165/00002018-200124140-00006.

References

- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira M.L., Genevay S. et al. Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769–781. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
- Costa L, Maher C.G., Hancock MJ, McAuley J.H., Herbert R.D., Costa L.O. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184(11):613–624. doi: 10.1503/cmaj.111271.
- Luo X, Pietrobon R, Sun S.X., Liu G.G., Hey L. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine*. 2004;29(1):79–86. doi: 10.1097/01.BRS.0000105527.13866.0F.
- 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.
- Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012;379(9814):482–491. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7.
- Bindra S., Sinha A.G.K., Benjamin A.I. Epidemiology of low back pain in indian population: a review. *Int J Basic Appl Med Sci*. 2015;5(1):166–179. Available at:

- https://www.cibtech.org/J-MEDICAL-SCIENCES/PUBLICATIONS/2015/Vol_5_No_1/29-JMS-029-BINDRA-EPIDEMOLOGY-REVIEW.pdf.
8. Kader D.F., Wardlaw D., Smith F.W. Correlation between the MRI changes in the lumbar multifidus muscles and leg pain. *Clinical Radiology*. 2000;55(2):145–149. doi: 10.1053/crad.1999.0340.
 9. Verhagen A.P., Downie A., Popal N., Maher C., Koes B.W. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J*. 2016;25(9):2788–2802. doi: 10.1007/s00586-016-4684-0.
 10. Shah J.M., Patel K., Shah M.R., Rana D., Malhotra S. Comparison of efficacy and safety of thiocolchicoside and pregabalin in the treatment of acute non-specific low back pain: an open label randomized prospective study. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(5):1733–1738. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20163208.
 11. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075–2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
 12. 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. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
 13. Patel N.D., Broderick D.F., Burns J., Deshmukh T.K., Fries I.B., Harvey H.B. et al. ACR appropriateness criteria low back pain. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(9):1069–1078. doi: 10.1016/j.jacr.2016.06.008.
 14. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
 15. Alekseev V.V., Yakhno N.N. Main syndromes of nervous system affections. In: Yakhno N.N., Shtulman D.R. (eds.). *Diseases of the nervous system. A guide for physicians*. Moscow: Meditsina; 2001. Vol. 1, pp. 106–124. (In Russ.)
 16. Vakhnina N.V. Chronic lumbosacral pain: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(3):30–34. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2010-97.
 17. Duthey B. Background paper 6.24: low back pain. In: *Priority Medicines for Europe and the World «A Public Health Approach to Innovation». Update on 2004 Background Paper*. Publisher: World Health Organization; 2013. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_24LBP.pdf.
 18. Casazza B.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician*. 2012;85(4):343–350. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2012/0215/p343.html>.
 19. Downie A., Williams C.M., Henschke N., Hancock M.J., Ostelo R.W., de Vet H.C. et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7095. doi: 10.1136/bmj.f7095.
 20. Chou R., Qaseem A., Owens D.K., Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;154(3):181–189. doi: 10.7326/0003-4819-154-3-201102010-00008.
 21. Will J.S., Bury D.C., Miller J.A. Mechanical Low Back Pain. *Am Fam Physician*. 2018;98(7):421–428. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/1001/p421.html>.
 22. Erdes Sh.F. et al. *Nonspecific low back pain: diagnosis, treatment, prophylaxis. Clinical guidelines for district physicians and general practitioners*. Moscow: KomplektServis; 2008. 70 p. (In Russ.)
 23. van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T., Hutchinson A. et al.; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2):169–191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
 24. Ojha H.A., Wyrsta N.J., Davenport T.E., Egan W.E., Gellhorn A.C. Timing of Physical Therapy Initiation for Nonsurgical Management of Musculoskeletal Disorders and Effects on Patient Outcomes: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016;46(2):56–70. doi: 10.2519/jospt.2016.6138.
 25. Vanti C., Andreatta S., Borghi S., Guccione A.A., Pillastri P., Bertozzi L. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2019;41(6):622–632. doi: 10.1080/09638288.2017.1410730.
 26. Kinkade S. Evaluation and Treatment of Acute Low Back Pain. *Am Fam Physician*. 2007;75(8):1181–1188. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2007/0415/p1181.html>.
 27. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2010;112(4):810–833. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c43103.
 28. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., Hildebrandt J., Kläber-Moffett J., Kovacs F. et al. Chapter 4. European Guidelines for the Management of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Eur Spine J*. 2006;15(2):192–300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
 29. Suslova E.Yu., Parfenov V.A. Treatment for low back pain, use of meloxicam. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):51–56. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-51-56.
 30. Rainsford K.D. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–1170. doi: 10.1185/030079906X104849.
 31. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3–4):120–137. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9.
 32. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;25(12):1579–1585. doi: 10.1097/00007632-200006150-00019.
 33. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract*. 2004;58(s144):27–32. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.027_e.x.
 34. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24:1081–1090. doi: 10.2165/00002018-200124140-00006.

Информация об авторе:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: pizova@yandex.ru

Information about the author:

Natalia V. Pizova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: pizova@yandex.ru

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина

О.Д. Остроумова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Т.М. Остроумова², ORCID: 0000-0003-1499-247X, e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

К.К. Дзамихов¹, ORCID: 0000-0002-8941-7018, e-mail: dzamihov.93@mail.ru

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

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

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) – один из главных модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН). Наиболее часто у пациентов с АГ, вне зависимости от возраста, страдают управляющие функции. Патологические механизмы взаимосвязи АГ и КН реализуются через влияние повышенного артериального давления на крупные и малые артерии головного мозга. Поражение крупных церебральных артерий при АГ приводит к их локальным окклюзиям, локальному ремоделированию и увеличению жесткости сосудистой стенки. АГ способствует дегенеративному изменению сосудистой стенки артерий малого калибра: липоглинозу и фибриноидному некрозу; из-за недостаточного количества анастомозов и коллатералей их дисфункция и/или окклюзия ведет к повреждению белого вещества головного мозга. Подход к ведению пациентов с АГ и КН должен быть мультимодальным и включать в себя терапию основного заболевания (антигипертензивные средства, по показаниям – антитромботические препараты и статины), симптоматическую (например, противодementia препараты) и патогенетическую (препараты, направленные на улучшение микроциркуляции, нейрометаболические препараты) терапию. В настоящее время доказана способность антигипертензивной терапии снижать риск развития новых случаев деменции, влияние отдельных классов препаратов требует дальнейшего изучения. В 30 странах для коррекции КН достаточно широко применяется препарат ницерголин – полусинтетическое производное алкалоида спорыньи. Влияние ницерголина на КН при АГ обусловлено мультимодальным действием препарата: он увеличивает метаболизм глюкозы в головном мозге, стимулирует холинергическую передачу, увеличивает церебральный кровоток, оказывает влияние на микроциркуляцию, уменьшает жесткость сосудистой стенки, обладает α 1-адреноблолирующими свойствами. Препарат показал свою эффективность в коррекции КН при АГ в ряде исследований и метаанализах. Данные доказательной медицины демонстрируют также хорошую переносимость лечения ницерголином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, когнитивные нарушения, деменция, ницерголин

Для цитирования: Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Дзамихов К.К. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина. *Медицинский совет.* 2020;(8):72–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-72-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Arterial hypertension and cognitive impairment: multimodal approach for patient care and nicergoline use

Olga D. Ostroumova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Tatiana M. Ostroumova², ORCID: 0000-0003-1499-247X, e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

Kantemir K. Dzamikhov¹, ORCID: 0000-0002-8941-7018, e-mail: dzamihov.93@mail.ru

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

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

Abstract

Arterial hypertension is one of the main modifiable risk factor for cognitive impairment (CI). Most frequently executive dysfunction is seen independent of age. Pathophysiological mechanisms linking hypertension and CI include the impact of increased blood pressure on large and small cerebral arteries. Large arteries dysfunction leads to occlusion, remodeling and arterial stiffness. Hypertension also causes small arteries dysfunction: lipohyalinosis and fibrinoid necrosis and due to insufficient amount of anastomosis and collaterals can lead to white matter damage. Treatment approach for patients with hypertension and CI should be multimodal and include treatment of the main cause of CI (antihypertensive therapy, statins and antithrombotics if necessary), symptomatic therapy (e.g. anti-dementia medications) and pathogenic treatment drugs that influence microcirculation, neuro-metabolic therapy. Antihypertensive therapy is known to decrease dementia incidence, but the interclass differences remain unclear. Nicergoline (the ergot alkaloid derivative) is used in 30 countries to treat CI. Nicergoline improves CI due to its multi-

modal action, which includes increasing glucose metabolism in the brain, stimulation of cholinergic neurotransmission, increasing cerebral blood flow, influencing microcirculation due to decreasing arterial stiffness, blocking α_1 -adrenergic receptors. Nicergoline is effective in treating hypertensive patients with CI according to the data of a number of studies and meta-analysis. Evidence-based data also shows good tolerance profile of nicergoline.

Keywords: arterial hypertension, cognitive functions, cognitive impairment, dementia, nicergoline

For citation: Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Dзамикхов К.К. Arterial hypertension and cognitive impairment: multimodal approach for patient care and nicergoline use. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):72–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-72-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным ВОЗ, 1,13 млрд людей в мире страдают АГ¹. В нашей стране распространенность АГ, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [1], составляет 50,2%. Немаловажным является тот факт, что АГ – один из главных модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) и сосудистой деменции [2]. Кроме того, имеются данные об увеличении риска развития болезни Альцгеймера (БА) [3], которая является ведущей причиной деменции у пожилых пациентов с АГ. По данным эпидемиологических исследований [4], наличие АГ является основным фактором риска когнитивного снижения (ухудшения состояния когнитивных функций (КФ) в течение последующих лет жизни или более выраженного и быстрого их ухудшения по сравнению с лицами без АГ, развития умеренных КН и деменции. Кроме того, у пациентов с умеренными КН повышенный уровень артериального давления (АД) также связан с более выраженным прогрессированием КН [5].

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ АГ

Наличие АГ в среднем возрасте играет важную роль в развитии КН и деменции в пожилом. Результаты нескольких исследований продемонстрировали ухудшение КФ у пациентов в возрасте 70 лет и старше при наличии у них повышенного АД в среднем возрасте [4, 6, 7]. В исследовании Honolulu-Asia Aging Study [6] (3703 участника, период наблюдения 25 лет) показано, что увеличение уровня систолического АД (САД) в среднем возрасте связано с риском КН в дальнейшем. При этом у лиц с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. в среднем возрасте риск деменции увеличивался в 4,8 раза (95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,0–11,0). В другом субанализе того же исследования [7] увеличение АД в среднем возрасте, особенно диастолического АД (ДАД), и снижение уровня бета-амилоида в плазме также увеличивало риск развития деменции в дальнейшем. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) [4] наличие АГ в среднем возрасте ассоциировалось с более выраженным ухудшением КФ в течение последующих 20 лет.

Некоторые авторы рассматривают U-образную взаимосвязь между КН и АГ, что подчеркивает опасность наличия АГ в среднем возрасте и гипотензии в пожилом [8–10]. В одной из работ [8] (2068 участников, возраст 65–102 года) КФ были хуже у участников как с уровнем САД < 130 мм рт. ст., так и с повышенным САД (≥ 160 мм рт. ст.) по сравнению с лицами, имевшими уровень САД в пределах 130–139 мм рт. ст. В анализе данных Роттердамского и Гетеборгского исследований [9] наличие АГ в пожилом возрасте обладало протективным эффектом: у пожилых пациентов увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. было связано со снижением риска деменции (относительный риск: 0,93; 95% ДИ: 0,88–0,99), но только среди пациентов, получавших антигипертензивную терапию (АГТ). При анализе данных популяционного когортного исследования ISCOPE (Integrated Systematic Care for Older Persons) [10] было выявлено, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, получавших антигипертензивную терапию (АГТ) и имевших уровень САД ≥ 130 мм рт. ст., отмечалось меньшее снижение среднего балла по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) по сравнению с пациентами, имевшими уровень САД < 130 мм рт. ст.

В большинстве работ рассматривалась связь АГ с деменцией любой этиологии, однако в нескольких исследованиях также выявлены ассоциации между наличием АГ и сосудистой деменцией, а также деменцией при БА [11–13]. Так, в исследовании Hisayama [11] (668 участников, период наблюдения 17 лет) у пациентов с 1-й или 2-й стадией АГ в среднем возрасте возрастал риск развития сосудистой деменции, но не деменции при БА. Похожие данные были получены в другом когортном исследовании [12] ($n = 1774$), в котором повышенное САД было связано с развитием сосудистой деменции через 25–30 лет. В крупном финском исследовании [13] (1449 участников, период наблюдения около 20 лет) САД ≥ 160 мм рт. ст. в среднем возрасте было связано с более чем двукратным увеличением риска БА вне зависимости от других сосудистых и демографических факторов риска.

Известно, что к признакам поражения головного мозга при АГ относят так называемые гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ), выявляемые с помощью МРТ. В работах с использованием различных методов нейровизуализации также подчеркивается важность взаимосвязи АГ в среднем возрасте и КН. Так, в исследовании National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study

¹ Hypertension. WHO, 2020. Available at: <https://www.who.int/health-topics/hypertension/>

[14] уровень САД в среднем возрасте был связан не только с увеличением количества ГИБВ в дальнейшем. В исследовании C. Sierra et al. [15] наличие ГИБВ у пациентов с АГ среднего возраста, не получавших АГТ, было ассоциировано с ухудшением внимания по сравнению с пациентами с АГ без ГИБВ. В исследовании ARIC [16] увеличение уровня САД с возрастом было статистически значимо связано с более высоким риском прогрессирования ГИБВ.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ АГ И КН

Хорошо известно, что АГ оказывает влияние как на крупные, так и на малые артерии головного мозга. Поражение крупных церебральных артерий при АГ приводит к локальным окклюзиям артерий и развитию ишемического инсульта вследствие локального ремоделирования и увеличения жесткости сосудистой стенки [17, 18]. С одной стороны, имеются данные, что увеличение жесткости сосудистой стенки в крупных артериях может само по себе как приводить к увеличению уровня АД [19], так и замедлять церебральный кровоток [20], что увеличивает влияние повышенного уровня АД на мелкие церебральные артерии [21]. Малые перфорирующие артерии и артериолы в подкорковом и перивентрикулярном белом веществе головного мозга наиболее подвержены хроническому повышению АД. АГ способствует дегенеративному изменению сосудистой стенки артерий малого калибра: липогиалинозу и фибриноидному некрозу, а из-за недостаточного количества анастомозов и коллатералей их дисфункция и/или окклюзия приводит к повреждению белого вещества головного мозга [17, 22], вызывая формирование ГИБВ и лакунарных инфарктов. ГИБВ и немые лакунарные инфаркты при АГ связаны с КН. Так, в систематическом обзоре и метаанализе [23] 46 проспективных исследований наличие ГИБВ было ассоциировано с увеличением риска развития деменции практически в 2 раза (отношение риска: 1,9, 95% ДИ 1,3–2,8). В исследовании CASCADE (Cardiovascular Determinants of Dementia Study) [24] (1625 пожилых участников из 10 когортных европейских исследований, АГ у 50%) было выявлено, что более высокие уровни САД и ДАД связаны с риском развития более обширного поражения белого вещества. С другой стороны, имеются данные, что агрессивное снижение АД у пациентов старше 85 лет может, наоборот, привести к прогрессированию ГИБВ [25]. В другом исследовании [26] пациенты с немymi лакунарными инфарктами хуже справлялись с заданиями, оценивавшими управляющие функции и память, по сравнению с пациентами без них.

Также у пациентов с АГ отмечается расширение периваскулярных пространств, что может приводить к нарушению элиминации потенциально токсических продуктов метаболизма [27]. Взаимосвязь расширенных периваскулярных пространств и КН при АГ до конца не изучена, однако в одной из работ их наличие было связано с нарушением управляющих функций вне зависимости от наличия ГИБВ и немых лакунарных инфарктов [28].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АГ И ИХ ДИАГНОСТИКА

Наиболее часто у пациентов с АГ, вне зависимости от возраста, страдают управляющие функции (от англ. executive functions) [17, 29], однако результаты исследований не всегда однозначны, что связано с большой гетерогенностью используемых нейропсихологических шкал. В большинстве работ используются скрининговые шкалы, чаще всего КШОПС, а КФ оцениваются в целом (например, средний балл по вышеуказанной шкале), что не позволяет в полной мере оценить состояние управляющих функций. Так, имеются данные о взаимосвязи наличия повышенного АД и более низкого уровня КФ [5, 30–32], однако в ряде работ показано, что снижение КФ у пациентов с АГ может быть связано с повышенным уровнем как САД [33, 34], так и ДАД [35]. С другой стороны, в нескольких работах взаимосвязи уровней АД и КН выявлено не было [36, 37].

С нарушением управляющих функций у пациентов с АГ также могут быть связаны уровни как САД [33], так и ДАД [35]. В исследовании The Women's Health and Aging Study II [33] (337 женщин старше 70 лет, период наблюдения около 9 лет) управляющие функции в конце периода наблюдения были хуже у пациенток в возрасте 76–80 лет с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. по сравнению с пациентками с нормальным САД (< 139 мм. рт. ст.). В другой работе [38] наличие АГ в среднем возрасте было ассоциировано с ухудшением управляющих функций в пожилом. В то же время в исследовании H. Alipour et al. [34] (248 пациентов с АГ и 252 участника с нормальным АД, возраст ≥ 62 лет) не было выявлено статистически значимых ассоциаций между уровнями АД и управляющими функциями. На состояние управляющих функций у пациентов с АГ также может влиять факт приема АГТ для контроля уровня АД. Так, в небольшом исследовании [39] (40 пациентов с АГ, получавших АГТ (средний возраст 69,3 года), 10 пациентов с АГ, не получавших АГТ (средний возраст 57,6 года) и 30 участников с нормальным АД (средний возраст 68,2 года) управляющие функции были хуже у пациентов с АГ, не получавших АГТ, по сравнению с получавшими терапию ($p < 0,05$). Для диагностики нарушения управляющих функций наиболее целесообразно использование теста последовательного соединения цифр и букв (trail making test), теста Струпа, пробы на сходство и различие, теста рисования часов и некоторых других методик [40].

В ряде работ АГ также была связана с нарушениями памяти, однако в основном у пожилых пациентов. В работе L. André-Petersson et al. [41] (168 мужчин, АГ у 144) изучалась связь между уровнем АД в возрасте 68 лет и КН в 81 год. Авторами было установлено, что наличие АГ 2-й степени на базовом визите ассоциировано с ухудшением памяти в дальнейшем, однако пациенты страдали большим количеством сопутствующих заболеваний. Похожие результаты были получены в исследовании ADELHYDE-2 (Vascular Alteration and Evolution of Cognitive Impairment) [42] (131 пациент с АГ, возраст

60–85 лет, период наблюдения около 7 лет): нарушение памяти было связано с сопутствующими факторами риска (например, возрастом, курением, инсультом в анамнезе), а не с самим фактом наличия АГ. В вышеупомянутом исследовании [39] пациенты с АГ, получавшие АГТ, хуже справлялись с заданиями как на непосредственное ($p = 0,037$), так и на отсроченное воспроизведение ($p = 0,024$) по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД. Однако в других работах подобных взаимосвязей выявлено не было [32, 43].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Подход к ведению пациентов с АГ и КН должен быть мультимодальным и включать терапию основного заболевания (АГТ, антитромботические препараты и статины при наличии показаний), симптоматическую (например, противодементные препараты) и патогенетическую (препараты, направленные на улучшение микроциркуляции, нейрометаболические препараты) терапию. В настоящее время доказана способность АГТ снижать риск развития новых случаев деменции, однако влияние отдельных классов препаратов требует дальнейшего изучения.

В 2020 г. был опубликован крупный метаанализ [44], в котором рассматривалось влияние различных классов АГТ на КФ у пациентов с АГ в зависимости от возраста. Авторы проанализировали 27 исследований, в которые были включены 43 049 участников из когортных исследований и 13 817 – из рандомизированных клинических испытаний (возраст 57–93 года). Авторы выявили, что пациенты с АГ в возрасте 65 лет и старше, получавшие АГТ ≥ 5 лет, имели на 35% меньший риск развития деменции (отношение шансов (ОШ) 0,65; 95% ДИ 0,51–0,82), но не КН. После корректировки по полу, возрасту и уровню образования пациентов при сравнении классов препаратов было установлено, что только прием диуретиков ≥ 1 года был статистически значимо связан с более низким риском развития деменции (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,72–0,96). При этом прием диуретиков ≥ 5 лет не был связан с риском развития деменции. При оценке влияния диуретиков на КН были получены противоположные результаты: риск КН снижался при приеме диуретиков в течение ≥ 5 лет (ОШ: 0,69; 95% ДИ 0,51–0,92). Также в данной группе пациентов прием бета-блокаторов был связан с увеличением риска нарушения памяти (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,04–2,27). Авторы не смогли оценить влияние классов АГТ на состояние управляющих функций, поскольку в большинстве работ использовалась КШОПС. При анализе влияния АГТ на риск деменции у пациентов ≤ 65 лет статистически значимых различий между классами АГТ получено не было в связи с крайне малым количеством работ. Авторы объясняют полученные ими результаты тем, что диуретики могли назначаться большинству пациентов в качестве препаратов первой линии, а также гетерогенностью выборок пациентов в когортных исследованиях, включенных в анализ.

В метаанализе рандомизированных двойных слепых исследований [45] (18 515 пациентов с АГ, средний возраст 64 ± 13 лет) было показано, что АГТ оказывает положительное влияние на управляющие функции. Авторы также выявили, что только блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА) достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ($p = 0,02$). Кроме того, БРА оказывали достоверно большее влияние на КФ по сравнению с диуретиками ($p = 0,04$), бета-блокаторами ($p = 0,01$) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ($p = 0,04$). По данным другого метаанализа [46], АГТ у пациентов с повышенным уровнем АД также снижает риск развития деменции у носителей аллеля $\epsilon 4$ гена апополипротеина Е (отношение риска: 0,77, 95% ДИ 0,64–0,93) и потенциально, хоть и не статистически значимо, проявляет тенденцию к снижению риска БА. Однако авторам не удалось выявить преимущество какого-либо класса АГТ.

Помимо АГТ, обсуждается назначение других лекарственных средств (ЛС), которые способны воздействовать на механизмы патогенеза КН при АГ. При развитии деменции у пациентов с АГ возможно применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепизил, ривастигмин) и (или) блокатора глутаматных рецепторов акаинола мемантина, поскольку многие пациенты могут иметь также сопутствующую БА [47].

НИЦЕРГОЛИН (СЕРМИОН®)

В более чем 30 странах для коррекции КН достаточно широко применяется препарат ницерголин – полусинтетическое производное алкалоида спорыньи. Влияние ницерголина на КН при АГ обусловлено мультимодальным действием препарата. Ницерголин обладает $\alpha 1$ -адреноблокирующими свойствами, увеличивает метаболизм глюкозы в головном мозге, стимулирует холинергическую передачу, увеличивает церебральный кровоток, а также оказывает влияние на микроциркуляцию за счет уменьшения жесткости сосудистой стенки [48].

У пациентов с АГ среднего возраста ницерголин оказывал влияние на КФ даже при наличии субъективных КН. Так, в открытом пилотном исследовании [49] (12 пациентов с АГ, средний возраст 52,4 года, 9 женщин и 3 мужчины) на фоне приема ницерголина в дозе 20 мг/сут происходило уменьшение субъективного когнитивного дефицита, оцененного при помощи шкалы субъективной оценки когнитивных нарушений (Perceived Deficits Questionnaire), от $28,6 \pm 5,3$ балла до $23,3 \pm 3,5$ балла в первый месяц и до $16,3 \pm 2,0$ балла через 3 мес ($p < 0,05$). Сами пациенты отметили улучшение своего состояния через 3 мес терапии.

Ницерголин эффективен и при длительном применении у пациентов с АГ без деменции. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Bès et al. [50] принимали участие 72 пациента с АГ и лейкоареозом (36 мужчин и 36 женщин, средний возраст $72 \pm 5,8$ года), все участники получали АГТ. Участникам назначался

ницерголин в дозе 60 мг/сут или плацебо, а также проводилась оценка КФ через 6, 12 и 24 мес терапии. В конце периода наблюдения авторы установили, что применение ницерголина привело не только к замедлению прогрессирования КН, но даже к улучшению памяти и внимания по сравнению с плацебо.

Ницерголин показал свою эффективность в коррекции КН в ряде плацебо-контролируемых исследований у пациентов с деменцией и АГ [51, 52]. Так, в одной из работ (85 участников, средний возраст 72 года, 72,9% страдали АГ) [52] после 3 мес приема ницерголина в дозе 30 мг/сут у пациентов с БА отмечалось увеличение показателя по КШОПС в среднем на 1 балл, а у пациентов со смешанной деменцией и сосудистой деменцией – более чем на 2 балла.

Согласно инструкции по применению препарат Сермион® назначают внутрь по 10 мг 3 раза в день независимо от приема пищи. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 60 мг в сутки (30 мг 2 раза в день). Терапевтическая эффективность препарата развивается постепенно, поэтому лечение должно быть длительным, не менее 3 мес². В зависимости от тяжести симптомов можно повторять курс 2 раза в год или принимать на постоянной основе (в исследованиях длительность приема продолжалась до двух лет [50]).

В 2001 г. были опубликованы результаты кокрейновского обзора [53], в который были включены 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Авторы выявили преимущество влияния ницерголина на КФ по сравнению с плацебо при оценке состояния КФ по КШОПС (размер эффекта 2,31; 95% ДИ 1,32–3,32). Также отмечалась тенденция к более выраженному влиянию ницерголина на КН при БА, однако не статистически значимая. Кроме того, эффективность терапии ницерголином, которую оценивали с помощью шкалы общего клинического впечатления, также была выше по сравнению с группой плацебо (ОШ: 3,33; 95% ДИ 2,50–4,43; $p = 0,00001$).

Терапия ницерголином в целом хорошо переносится. Имеются единичные данные о снижении уровня АД у пациентов с АГ, одновременно получавших ницерголин, однако подобные реакции описаны в основном у пациентов со множественными сопутствующими заболеваниями, а уровень снижения САД не превышает 10 мм рт. ст. Например, в работе С.М. Кузнецовой [54] (38 пациентов с АГ, перенесших инсульт, возраст 60–72 года) изучалось влияние ницерголина на гемодинамику. Все пациенты получали АГТ (эналаприл 10–20 мг 1 табл. 2 раза в сутки и гидрохлортиазид 12,5 мг/сут). Ницерголин назначался в дозе 4 мг в/в капельно в течение 10 сут и приводил к статистически значимому, но небольшому снижению САД ($130,6 \pm 1,1$ и $126,7 \pm 1,0$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$), но не ДАД. Однако автором не учитывались другие заболевания и терапия, которую могли получать пациенты.

Крупный метаанализ оценки безопасности и переносимости ницерголина [55], охвативший 29 исследований, не показал статистически значимых различий по частоте развития гипотензии при применении ницерголина по сравнению с плацебо. У пожилых пациентов с АГ, достигнувших целевых уровней АД, применение ницерголина в дозе 30 мг/сут в течение 30 дней приводило к увеличению среднего балла по КШОПС и не оказывало существенного действия на уровень АД по результатам самоизмерения [56]. У пациентов с АГ, не достигнувших целевых уровней АД, ницерголин приводил к мягкому дополнительному снижению АД [56].

В рассмотренном ранее исследовании A. Bès et al. [50], несмотря на довольно длительный период наблюдения, отмечался лишь один эпизод ортостатической гипотензии в группе плацебо, а статистически значимых различий по уровню АД между группами не отмечалось.

Пациенты с АГ и КН пожилого и старческого возраста в большинстве случаев имеют множество сопутствующих заболеваний, что принято называть полиморбидностью (наличием нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития), коморбидностью (сосуществованием двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически связанных между собой) и мультиморбидностью (сочетанием у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза) [57]. Распространенность полиморбидности увеличивается с возрастом: у пациентов старше 65 лет она может превышать 90% [57]. Кроме того, у пациентов пожилого возраста широко распространена полипрагмазия, т.е. назначение большого количества ЛС [58], что может дополнительно влиять на уровень АД. Кроме того, сам факт наличия полипрагмазии также может вносить свой вклад в состояние КФ у пожилых пациентов. Так, в крупном корейском исследовании [59] (11 124 участника, средний возраст $73,3 \pm 6,9$ года) риск деменции у пациентов значительно возрастал в зависимости от количества принимаемых ими ЛС: <5 ЛС – ОШ: 1,72; 95% ДИ: 1,56–1,88; от 5 до ≤ 10 ЛС: 2,64, 95% ДИ: 2,32–3,05; ≥ 10 ЛС: 3,35, 95% ДИ: 2,38–4,71. Следует также учитывать, что пожилые пациенты часто могут иметь недиагностированную ортостатическую гипотензию, в том числе и лекарственно-индуцированную [60], что также может быть причиной снижения АД.

При назначении ницерголина пожилым пациентам с АГ и КН следует придерживаться принципов рациональной фармакотерапии у полиморбидных пациентов/пациентов пожилого возраста. Во-первых, необходимо оценить состояние функции почек и при необходимости скорректировать дозы препаратов, имеющих почечный путь элиминации [61].

Необходимо начинать терапию с меньших доз препаратов, также требуется более медленная титрация дозы [61]. У пожилых больных с АГ (65 лет и старше) до начала терапии любым препаратом, в том числе ницерголином, целесообразно проведение ортостатической

² Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® 5 мг и 10 мг одобрена МЗ РФ П N011253/01, 30 мг одобрена МЗ РФ П N012181/01.

пробы. В зависимости от ее результатов корректируется фармакотерапия. Кроме того, у пожилых пациентов особенно тщательно следует учитывать потенциальные взаимодействия ницерголина с принимаемыми им препаратами. Имеются данные об усилении гипотензивного действия пропранолола на фоне применения ницерголина. За счет того, что ницерголин метаболизируется изоферментом цитохрома P450 CYP2D6, следует с осторожностью назначать его пациентам, принимающим препараты, которые метаболизируются тем же ферментом, прежде всего бета-блокаторы [48].

Лечение полиморбидных пациентов предполагает так называемый пациент-ориентированный подход. Набор сосуществующих болезней, их стадии, особенности организма делают невозможными стандартные схемы лечения, оно всегда должно быть индивидуально подобранным для конкретного больного. Одним из требований к фармакотерапии у полиморбидных пациентов, в том числе для уменьшения бремени полипрагматии, является выбор препарата со множественными дополнительными эффектами, значимыми для патофизиологических механизмов развития тех заболеваний,

которые у них имеются. Пожилые полиморбидные пациенты с КН особенно нуждаются в назначении ЛС, которые обладают плейотропным действием. Учитывая мультимодальное действие ницерголина, а также его эффективность и безопасность, можно рекомендовать его для назначения пациентам различных возрастных групп с АГ и КН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КН часто встречаются у больных АГ. Нормализация АД на фоне АГТ является эффективным способом профилактики КН и деменции. При наличии деменции у пациента с АГ могут быть использованы ацетилхолинэргические средства и/или акатинол мемантин, при умеренных КН имеются доказательства эффективности и безопасности ницерголина.



Поступила / Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020

Принята в печать / Accepted 16.06.2020

Список литературы

1. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5–11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Lennon M.J., Makkar S.R., Crawford J.D., Sachdev P.S. Midlife hypertension and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(1):307–316. doi: 10.3233/JAD-190474.
4. Gottesman R.F., Rawlings A.M., Sharrett A.R., Albert M., Alonso A., Bandeen-Roche K. et al. Impact of differential attrition on the association of education with cognitive change over 20 years of follow-up: the ARIC neurocognitive study. *Am J Epidemiol*. 2014;179(8):956–966. doi: 10.1093/aje/kwu020.
5. Goldstein F.C., Levey A.I., Steenland N.K. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(1):67–73. doi: 10.1111/jgs.12067.
6. Launer L.J., Ross G.W., Petrovitch H., Masaki K., Foley D., White L.R., Havlik R.J. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49–55. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8.
7. Shah N.S., Vidal J.S., Masaki K., Petrovitch H., Ross G.W., Tilley C. et al. Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012;59(4):780–786. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.178962.
8. Glynn R.J., Beckett L.A., Hebert L.E., Morris M.C., Scherr P.A., Evans D.A. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281(5):438–445. doi: 10.1001/jama.281.5.438.
9. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., Aevasson O., Witteman J.C., Lernfelt B. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:33–39. doi: 10.1159/000051233.
10. Streit S., Poortvliet R.K.E., Elzen W.P.J.D., Blom J.W., Gussekloo J. Systolic blood pressure and cognitive decline in older adults with hypertension. *Ann Fam Med*. 2019;17(2):100–107. doi: 10.1370/afm.2367.
11. Ninomiya T., Ohara T., Hirakawa Y., Yoshida D., Doi Y., Hata J. et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22–28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055.
12. Yamada M., Kasagi F., Sasaki H., Masunari N., Mimori Y., Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:410–414. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51117.x.
13. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., Hänninen T., Hallikainen M., Alhainen K. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447–1451. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447.
14. Swan G.E., DeCarli C., Miller B.L., Reed T., Wolf P.A., Jack L.M., Carmelli D. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998;51(4):986–993. doi: 10.1212/WNL.51.4.986.
15. Sierra C., De La Sierra A., Salameo M., Sobrino J., Gómez-Angelats E., Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):529–534. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.02.014.
16. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J., Sharrett A.R., Rose K.M., Coker L.H. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2010;41(1):3–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566992.
17. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства*. М.: Ремедиум; 2014. 182 с.
18. Hu X., De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):449–471. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427.
19. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875–881. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
20. Jefferson A.L., Cambronero F.E., Liu D., Moore E.E., Neal J.E., Terry J.G. et al. Higher aortic stiffness is related to lower cerebral blood flow and preserved cerebrovascular reactivity in older adults. *Circulation*. 2018;138(18):1951–1962. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032410.
21. Schnerr R.S., Jansen J.F.A., Uludag K., Hofman P.A.M., Wildberger J.E., van Oostenbrugge R.J., Backes W.H. Pulsatility of lenticulostriate arteries assessed by 7 tesla flow MRI-measurement, reproducibility, and applicability to aging effect. *Front Physiol*. 2017;8:961. doi: 10.3389/fphys.2017.00961.
22. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
23. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
24. van Dijk E.J., Breteler M.M., Schmidt R., Berger K., Nilsson L.G., Oudkerk M. et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004;44(5):625–630. doi: 10.1161/01.HYP.0000145875.98904.20.
25. Sabayan B., van Vliet P., de Ruijter W., Gussekloo J., de Craen A.J., Westendorp R.G. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke*. 2013;44(1):15–20. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663062.
26. Chen Y., Wang A., Tang J., Wei D., Li P., Chen K. et al. Association of white matter integrity and cognitive functions in patients with subcortical silent lacunar infarcts. *Stroke*. 2015;46(4):1123–1126. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008998.
27. Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462–1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113.

28. Passiak B.S., Liu D., Kresge H.A., Cambronero F.E., Pechman K.R., Osborn K.E. et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers. *Neurology*. 2019;92(12):e1309–e1321. doi: 10.1212/WNL.0000000000001724.
29. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2015;(5):34–39. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-34-39.
30. Gupta R., Solanki R.K., Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(1):43–50. doi: 10.1080/15622970601187784.
31. Yeung S.E., Thornton W.L. Age-related effects of blood pressure on everyday cognitive function in community-dwelling women. *Aging Neuropsychol Cogn*. 2011;18(6):733–755. doi: 10.1080/13825585.2011.609882.
32. Goldstein F.C., Hajjar I.M., Dunn C.B., Levey A.I., Wharton W. The relationship between cognitive functioning and the jnc-8 guidelines for hypertension in older adults. *J Gerontol: Series A*. 2017;72(1):121–126. doi: 10.1093/gerona/glw181.
33. Yasar S., Ko J.Y., Nothelle S., Mielke M.M., Carlson M.C. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One*. 2011;6(12):e27976. doi: 10.1371/journal.pone.0027976.
34. Alipour H., Goldust M. The association between blood pressure components and cognitive functions and cognitive reserve. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(1):95–99. doi: 10.3109/10641963.2015.1047946.
35. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study. *Age Ageing*. 2000;29(3):243–248. doi: 10.1093/ageing/29.3.243.
36. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L., Maggi S., Grigoletto F., Scarlato G., Inzitari D. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(7):775–782. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04752.x.
37. Huang C.Q., Dong B.R., Zhang Y.L., Wu H.M., Liu Q.X., Flaherty J.H. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians. *Hypertens Res*. 2009;32(7):554–558. doi: 10.1038/hr.2009.72.
38. Chen K.H., Henderson V.W., Stolwyk R.J., Dennerstein L., Szoek C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age Ageing*. 2015;44(3):439–445. doi: 10.1093/ageing/afv026.
39. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A., Barrick T.R., MacGregor G.A., Markus H.S. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(4):261–268. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.
40. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2017;(15):6–12. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-6-12.
41. André-Petersson L., Elmståhl S., Hagberg B., Janzon L., Reinprecht F., Steen G. Is blood pressure at 68 an independent predictor of cognitive decline at 81? Results from follow-up study "Men born in 1914", Malmö, Sweden. *Aging Ment Health*. 2003;7(1):61–72. doi: 10.1080/1360786021000007036.
42. Ferreira J.P., Kearney Schwartz A., Watfa G., Zohra L., Felblinger J., Boivin J.M. et al. Memory Alterations and White Matter Hyperintensities in Elderly Patients With Hypertension: The ADELHYDE-2 Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):451.e13–451.e25. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.008.
43. Yeung S.E., Loken Thornton W. "Do it-yourself": Home blood pressure as a predictor of traditional and everyday cognition in older adults. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177424. doi: 10.1371/journal.pone.0177424.
44. Peters R., Yasar S., Anderson C.S., Andrews S., Antikainen R., Arima H. et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(3):e267–e281. doi: 10.1212/WNL.00000000000008732.
45. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
46. Ding J., Davis-Plourde K.L., Sedaghat S., Tully P.J., Wang W., Phillips C. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61–70. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X.
47. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):27–33. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130.
48. Saletu B., Garg A., Shueb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610103. doi: 10.1155/2014/610103.
49. Азимова Ю.Э. Субъективные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Поликлиника*. 2017;(2):62–64. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702\(2\)/62.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/62.pdf).
50. Bès A., Orgogozo J.M., Poncet M., Rancurel G., Weber M., Bertholom N. et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999;6(3):313–322. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x.
51. Nappi G., Bono G., Merlo P., Borromei A., Caltagirone C., Lomeo C. et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig*. 1997;13(6):308–316. doi: 10.2165/00044011-199713060-00003.
52. Battaglia A., Bruni G., Ardia A., Sacchetti G., Baroni A., Cisanari R. et al. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(4):295–302. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb05494.x.
53. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(4):CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159.
54. Кузнецова С. М. Влияние ницерголина на церебральную, системную и кардиальную гемодинамику у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Проблемы старения и долголетия*. 2011;20(3):326–334. Режим доступа: http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_3.pdf.
55. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.
56. Корсунская Л.Л., Микляев А.А. Анализ эффективности комплексного профилактического воздействия ницерголина (сермиона) на функциональные показатели деятельности головного мозга у лиц пожилого возраста. *Крымский терапевтический журнал*. 2006;(1):86–94. Режим доступа: <http://crimtmj.ru/journal.files/5-2006-1/86.pdf>.
57. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
58. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;(12):94–102. doi: 10.17116/terarkh2016881294-102.
59. Park H.Y., Park J.W., Song H.J., Sohn J.S., Kwon J.W. The Association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169463. doi: 10.1371/journal.pone.0169463.
60. Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):57–63. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.
61. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

References

1. Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Baranova E.I. et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation – Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5–11. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Lennon M.J., Makkar S.R., Crawford J.D., Sachdev P.S. Midlife hypertension and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(1):307–316. doi: 10.3233/JAD-190474.
4. Gottesman R.F., Rawlings A.M., Sharrett A.R., Albert M., Alonso A., Bandeen-Roche K. et al. Impact of differential attrition on the association of education with cognitive change over 20 years of follow-up: the ARIC neurocognitive study. *Am J Epidemiol*. 2014;179(8):956–966. doi: 10.1093/aje/kwu020.
5. Goldstein F.C., Levey A.I., Steenland N.K. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(1):67–73. doi: 10.1111/jgs.12067.
6. Launer L.J., Ross G.W., Petrovitch H., Masaki K., Foley D., White L.R., Havlik R.J. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49–55. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8.

7. Shah N.S., Vidal J.S., Masaki K., Petrovitch H., Ross G.W., Tilley C. et al. Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012;59(4):780–786. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.178962.
8. Glynn R.J., Beckett L.A., Hebert L.E., Morris M.C., Scherr P.A., Evans D.A. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281(5):438–445. doi: 10.1001/jama.281.5.438.
9. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., Aevasson O., Witteman J.C., Lernfelt B. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:33–39. doi: 10.1159/000051233.
10. Streit S., Poortvliet R.K.E., Elzen W.P.J.D., Blom J.W., Gussekloo J. Systolic blood pressure and cognitive decline in older adults with hypertension. *Ann Fam Med*. 2019;17(2):100–107. doi: 10.1370/afm.2367.
11. Ninomiya T., Ohara T., Hirakawa Y., Yoshida D., Doi Y., Hata J. et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22–28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055.
12. Yamada M., Kasagi F., Sasaki H., Masunari N., Mimori Y., Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:410–414. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51117.x.
13. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., Hänninen T., Hallikainen M., Alhainen K. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447–1451. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447.
14. Swan G.E., DeCarli C., Miller B.L., Reed T., Wolf P.A., Jack L.M., Carmelli D. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998;51(4):986–993. doi: 10.1212/WNL.51.4.986.
15. Sierra C., De La Sierra A., Salameo M., Sobrino J., Gómez-Angelats E., Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):529–534. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.02.014.
16. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J., Sharrett A.R., Rose K.M., Coker L.H. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2010;41(1):3–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566992.
17. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive impairment*. Moscow: Remedium; 2014. 182 p. (In Russ.)
18. Hu X., De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):449–471. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427.
19. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875–881. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
20. Jefferson A.L., Cambrono F.E., Liu D., Moore E.E., Neal J.E., Terry J.G. et al. Higher aortic stiffness is related to lower cerebral blood flow and preserved cerebrovascular reactivity in older adults. *Circulation*. 2018;138(18):1951–1962. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032410.
21. Schnerr R.S., Jansen J.F.A., Uludag K., Hofman P.A.M., Wildberger J.E., van Oostenbrugge R.J., Backes W.H. Pulsatility of lenticulostriate arteries assessed by 7 tesla fMRI-measurement, reproducibility, and applicability to aging effect. *Front Physiol*. 2017;8:961. doi: 10.3389/fphys.2017.00961.
22. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
23. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
24. van Dijk E.J., Breteler M.M., Schmidt R., Berger K., Nilsson L.G., Oudkerk M. et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004;44(5):625–630. doi: 10.1161/01.HYP.0000145857.98904.20.
25. Sabayan B., van Vliet P., de Ruijter W., Gussekloo J., de Craen A.J., Westendorp R.G. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke*. 2013;44(1):15–20. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663062.
26. Chen Y., Wang A., Tang J., Wei D., Li P., Chen K. et al. Association of white matter integrity and cognitive functions in patients with subcortical silent lacunar infarcts. *Stroke*. 2015;46(4):1123–1126. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008998.
27. Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462–1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113.
28. Passiak B.S., Liu D., Kresge H.A., Cambrono F.E., Pechman K.R., Osborn K.E. et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers. *Neurology*. 2019;92(12):e1309–e1321. doi: 10.1212/WNL.0000000000007124.
29. Vakhnina N.V. Cognitive impairment in arterial hypertension. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2015;(5):34–39. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-34-39.
30. Gupta R., Solanki R.K., Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(1):43–50. doi: 10.1080/15622970601187784.
31. Yeung S.E., Thornton W.L. Age-related effects of blood pressure on everyday cognitive function in community-dwelling women. *Aging Neuropsychol Cogn*. 2011;18(6):733–755. doi: 10.1080/13825585.2011.609882.
32. Goldstein F.C., Hajjar L.M., Dunn C.B., Levy A.I., Wharton W. The relationship between cognitive functioning and the jnc-8 guidelines for hypertension in older adults. *J Gerontol: Series A*. 2017;72(1):121–126. doi: 10.1093/gerona/glw181.
33. Yasar S., Ko J.Y., Nothelle S., Mielke M.M., Carlson M.C. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One*. 2011;6(12):e27976. doi: 10.1371/journal.pone.0027976.
34. Alipour H., Goldust M. The association between blood pressure components and cognitive functions and cognitive reserve. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(1):95–99. doi: 10.3109/10641963.2015.1047946.
35. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study. *Age Ageing*. 2000;29(3):243–248. doi: 10.1093/ageing/29.3.243.
36. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L., Maggi S., Grigoletto F., Scarlato G., Inzitari D. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(7):775–782. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04752.x.
37. Huang C.Q., Dong B.R., Zhang Y.L., Wu H.M., Liu Q.X., Flaherty J.H. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians. *Hypertens Res*. 2009;32(7):554–558. doi: 10.1038/hr.2009.72.
38. Chen K.H., Henderson V.W., Stolwyk R.J., Dennerstein L., Szoek C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age Ageing*. 2015;44(3):439–445. doi: 10.1093/ageing/afv026.
39. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A., Barrick T.R., MacGregor G.A., Markus H.S. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(4):261–268. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.
40. Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Parfenov V.A. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2017;(15):6–12. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-6-12.
41. André-Petersson L., Elmståhl S., Hagberg B., Janzon L., Reinprecht F., Steen G. Is blood pressure at 68 an independent predictor of cognitive decline at 81? Results from follow-up study "Men born in 1914", Malmö, Sweden. *Aging Ment Health*. 2003;7(1):61–72. doi: 10.1080/136078602100007036.
42. Ferreira J.P., Kearney Schwartz A., Watfa G., Zohra L., Felblinger J., Boivin J.M. et al. Memory Alterations and White Matter Hyperintensities in Elderly Patients With Hypertension: The ADELHYDE-2 Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):451.e13–451.e25. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.008.
43. Yeung S.E., Loken Thornton W. "Do it-yourself": Home blood pressure as a predictor of traditional and everyday cognition in older adults. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177424. doi: 10.1371/journal.pone.0177424.
44. Peters R., Yasar S., Anderson C.S., Andrews S., Antikainen R., Arima H. et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(3):e267–e281. doi: 10.1212/WNL.0000000000008732.
45. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
46. Ding J., Davis-Plourde K.L., Sedaghat S., Tully P.J., Wang W., Phillips C. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61–70. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X.
47. Parfenov V.A., Starchina Y.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27–33. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-130.
48. Saletu B., Garg A., Shueb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610103. doi: 10.1155/2014/610103.
49. Azimova Yu.E. Subjective cognitive impairment: modern view of the problem. *Poliklinika*. 2017;(2):62–64. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702\(2\)/62.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/62.pdf).
50. Bès A., Orgogozo J.M., Poncet M., Rancurel G., Weber M., Bertholom N. et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of

- the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999;6(3):313–322. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x.
51. Nappi G., Bono G., Merlo P., Borromei A., Caltagirone C., Lomeo C. et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig*. 1997;13(6):308–316. doi: 10.2165/00044011-199713060-00003.
 52. Battaglia A., Bruni G., Ardia A., Sacchetti G., Baroni A., Cisbani R. et al. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(4):295–302. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb05494.x.
 53. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(4):CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159.
 54. Kuznetsova S. M. Effects of nicergoline on cerebral, systemic and cardiac hemodynamics in the geriatric patients who survived an ischemic stroke. *Problemy stareniya i dolgoletiya = Problems of aging and longevity*. 2011;20(3):326–334. (In Russ.) Available at: http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_3.pdf.
 55. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.
 56. Korsunskaya L.L., Miklyaev A.A. Nicergolin (Sermion) prophylactic efficacy assessment on the brain functioning in elderly patients. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*. 2006;(1):86–94. (In Russ.) Available at: <http://crimj.ru/Journal.files/5-2006-1/86.pdf>.
 57. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
 58. Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv = Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(12):94–102. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016881294-102.
 59. Park H.Y., Park J.W., Song H.J., Sohn H.S., Kwon J.W. The Association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169463. doi: 10.1371/journal.pone.0169463.
 60. Cherniaeva M.S., Ostroumova O.D., Sychev D.A. Drug-induced orthostatic hypotension. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(5):57–63. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.
 61. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

Информация об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, 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; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

Дзамихов Кантемир Каральбиевич, аспирант кафедры терапии и полиморбидной патологии, 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: dzamihov.93@mail.ru

Information about the authors:

Olga D. Ostroumova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the department of general medicine and polymorbid pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; professor of the department of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases 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, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Tatiana M. Ostroumova, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor of department of neurology and neurosurgery, 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, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

Kantemir K. Dzamikhov, postgraduate student at the department of general medicine and polymorbid pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: dzamihov.93@mail.ru

Обзор терапевтического потенциала *Mucuna pruriens* L. при болезни Паркинсона

А.С. Панова¹, ORCID: 0000-0003-0556-0552, e-mail: passad.nsk@gmail.com

Д.С. Дергачёв², ORCID: 0000-0002-2126-8984, e-mail: angel_a_angel@icloud.com

М.А. Суботьялов^{1✉}, ORCID: 0000-0001-8633-1254, e-mail: subotyalov@yandex.ru

В.Д. Дергачёв³, ORCID: 0000-0002-3098-1060, e-mail: archegurrez@yandex.com

¹ Новосибирский государственный педагогический университет; 630126, Россия, Новосибирск, ул. Вилуйская, д. 28

² Медицинские Системы; 194165, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Энгельса, д. 27, литера ж

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Резюме

Болезнь Паркинсона – это многофакторное расстройство нервной системы, основными характеристиками которого являются прогрессирующая дегенерация дофаминергических нейронов в *nigra pars compacta* nigrostriarного тракта и последующий дефицит нейротрансмиттера дофамина в областях мозга, приводящие к потере моторной функции, появлению немоторных симптомов, ригидности, брадикинезии или акинезии, моторного блока, снижению когнитивных функций. Болезнь Паркинсона широко распространена во всем мире и не имеет однозначного лечения в современной медицине, за исключением паллиативного назначения антихолинергических препаратов вместе с леводопой и ингибитором ДОФА-декарбоксилазы. Хотя дофаминергическая терапия является стандартом для лечения двигательной инвалидности, связанной с болезнью Паркинсона, она не справляется со всеми аспектами заболевания. По этой причине все большее число пациентов ищут более целостный подход в лечении данного заболевания. *Mucuna pruriens* L. – однолетнее самоопыляющееся бобовое растение, может рассматриваться в качестве потенциальной комплементарной терапии для пациентов с болезнью Паркинсона, так как является чрезвычайно богатым источником леводопы. Многочисленные исследования показали, что экстракты *Mucuna pruriens* восстанавливают биохимические и поведенческие отклонения у животных с экспериментальной моделью болезни Паркинсона, а также демонстрируют антиоксидантную активность. Клинические эффекты *Mucuna pruriens* высокой дозы аналогичны леводопе, но с более благоприятным профилем переносимости. Если долгосрочное применение *Mucuna pruriens* окажется безопасным и эффективным в контролируемых клинических испытаниях, это может стать устойчивой комплементарной терапией для лечения болезни Паркинсона, особенно в странах с низким уровнем дохода.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, *Mucuna pruriens*, леводопа, Аюрведа, фитотерапия

Для цитирования: Панова А.С., Дергачёв Д.С., Суботьялов М.А., Дергачёв В.Д. Обзор терапевтического потенциала *Mucuna pruriens* L. при болезни Паркинсона. *Медицинский совет*. 2020;(8):82–87. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-82-87.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Review of *Mucuna pruriens* L. therapeutic potential for Parkinson's disease

Anastasia S. Panova¹, ORCID: 0000-0003-0556-0552, e-mail: passad.nsk@gmail.com

Dmitrii S. Dergachev², ORCID: 0000-0002-2126-8984, e-mail: angel_a_angel@icloud.com

Mikhail A. Subotyalov^{1✉}, ORCID: 0000-0001-8633-1254, e-mail: subotyalov@yandex.ru

Vladimir D. Dergachev³, ORCID: 0000-0002-3098-1060, e-mail: archegurrez@yandex.com

¹ Novosibirsk State Pedagogical University; 28, Vilyuiskaya St., Novosibirsk, 630126, Russia

² Medical Systems; 27, Engels Ave., St. Petersburg, 194165, Russia

³ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St. Petersburg, 192019, Russia

Abstract

Parkinson's disease is a multifactorial disorder of the nervous system, the main features of which are progressive degeneration of dopaminergic neurons in the *nigra pars compacta* nigrostriar tract and subsequent deficiency of the neurotransmitter dopamine in the areas of the brain, leading to the loss of motor function, the emergence of non-motor symptoms, rigidity, akinesia or bradykinesia, motor block, and decline in cognitive functions. Parkinson's disease has high prevalence throughout the world, and has no curative treatment in modern medicine. The available drugs such as anticholinergics, levodopa and a DOPA-decarboxylase inhibitor provide symptomatic relief only. Although dopaminergic therapy is the standard treatment of motor disabilities associated with Parkinson's disease, it does not managed all the aspects of the disease. For this reason, the increasing numbers of patients are looking for more holistic approach to the treatment of this disease. *Mucuna pruriens* L. – an annual self-pollinating legume plant, can be considered as a potential complementary therapy for patients with Parkinson's disease, as it is an extremely rich source of levodopa. Numerous studies have shown that *Mucuna*

pruriens extracts restore biochemical and behavioral abnormalities in animals with the experimental model of Parkinson's disease. The plant also demonstrates some antioxidant activity. The clinical effects of high-dose *Mucuna pruriens* are similar to levodopa, but have a more favorable tolerance profile. If long-term use of *Mucuna pruriens* proves safe and effective in controlled clinical trials, it could become a sustainable complementary therapy for the treatment of Parkinson's disease, especially in low-income countries.

Keywords: Parkinson disease, *Mucuna pruriens*, Levodopa, Aurveda, phytotherapy

For citation: Panova A.S., Dergachev D.S., Subotyalov M.A., Dergachev V.D. Review of *Mucuna pruriens* L. therapeutic potential for Parkinson's disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):82–87. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-82-87.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона – это многофакторное расстройство нервной системы, основными характеристиками которого являются прогрессирующая дегенерация дофаминергических нейронов в *nigra pars compacta* nigrostriарного тракта и последующий дефицит нейротрансммиттера дофамина в областях мозга, приводящие к потере моторной функции, появлению немоторных симптомов, ригидности, брадикинезии или акинезии, моторного блока, снижению когнитивных функций. Недавние исследования показали, что окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и нарушение системы убиквитин-протеасома являются основными факторами, влияющими на патогенез болезни Паркинсона [1–3].

Дофаминергическая терапия является стандартом для лечения двигательной инвалидности, связанной с болезнью Паркинсона, но она не справляется со всеми аспектами заболевания. По этой причине все большее число пациентов ищут более целостный подход в лечении данного заболевания. Около 40% пациентов с болезнью Паркинсона в дополнение к стандартным терапевтическим процедурам используют одну или несколько форм комплементарной терапии, включая прием различных лекарственных растений, витаминов и нутрицевтиков [4, 5], при этом зачастую сталкиваясь с недостоверной и/или не до конца проверенной информацией [6].

В перекрестном исследовании путем онлайн-анкетирования людей с болезнью Паркинсона было показано, что 83,4% пациентов принимают хотя бы одну биологически активную добавку. Респонденты сообщили, что чаще всего принимали коэнзим Q10, лекарственное растение *Mucuna pruriens*, фолат, витамин B₁₂, витамин B₆, мелатонин и N-ацетилцистеин для лечения болезни Паркинсона [7].

Традиционные и/или комплементарные средства терапии в виде растительных средств, содержащих антихолинергические средства, ингибиторы леводопы и моноаминоксидазы, используются при лечении болезни Паркинсона в Индии, Китае и бассейне Амазонки [8].

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА В АЮРВЕДИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Синдром паркинсонизма был подробно описан Джеймсом Паркинсоном в 1817 г., однако признаки, поразительно похожие на паркинсонизм, уже были

известны и описаны в медицинских источниках аюрведической медицины [9, с. 453–457; 10].

Болезнь Паркинсона известна в Индии с древних времен [11]. Первое описание было в некоторых текстах аюрведической медицины и имело название *kampa-vata*, где *kampa* в переводе с санскрита буквально означает «тремор». В данных источниках представлена целостная картина болезни, сходной с паркинсонизмом, описаны тремор, ригидность, брадикинезия и нарушения походки в качестве ее компонентов [9, с. 453–457].

Болезнь Паркинсона широко распространена во всем мире и не имеет однозначного лечения в современной медицине, за исключением паллиативного назначения антихолинергических препаратов вместе с леводопой и ингибитором ДОФА-декарбоксилазы. Стратегия аюрведического лечения заключается в поддержании питания и функций нервной системы с помощью растительных ресурсов с ноотропным эффектом [9, с. 453–457].

Существенным элементом в такого рода терапии является использование порошка семян лекарственного растения *Mucuna pruriens*, или на санскрите *atmagupta* [12].

L-DOPA

Леводопа (L-DOPA) является золотым стандартом терапии для пациентов с болезнью Паркинсона. Пациенты получают лечение леводопой для улучшения их двигательных функций. Дофамин как таковой не проникает через гематоэнцефалический барьер, тогда как леводопа проникает в ЦНС, где ДОФА-декарбоксилаза превращает его в дофамин. Таким образом, L-DOPA действует как предшественник дофамина [13]. Окислительный стресс, вызванный окислением леводопы и дофамина, с образованием семихинонов, хинонов, радикалов кислорода и других активных форм кислорода (АФК), играет большую роль в гибели нейронных клеток при болезни Паркинсона. Более того, продукты аутоокисления L-DOPA являются токсичными для клеточных систем. Потребление леводопы зачастую вызывает рвоту, тошноту, вздутие живота, дискинезию и т.д. Это связано с превращением L-DOPA в дофамин в периферической нервной системе с помощью ДОФА-декарбоксилазы. Чтобы обойти эти эффекты, стандартная клиническая практика заключается в совместном с L-DOPA введении ингибиторов периферической ДОФА-декарбоксилазы, таких как карбидопа и бенсеразид [3, 14, 15].

Mucuna pruriens L. – однолетнее самоопыляющееся бобовое растение, происходящее из Южного Китая, Малайзии и Восточной Индии, откуда оно распространилось по всему миру [2].

Предполагается, что *Mucuna pruriens* использовалась в Аюрведе с 1500 г. до н.э. для лечения нарушений тремора и как афродизиак [3; 9, 453–457; 16].

Род *Mucuna*, принадлежащий к семейству *Fabaceae*, подсемейству *Papilionaceae*, включает около 150 видов однолетних и многолетних бобовых. Среди различных диких бобов бархатная фасоль *Mucuna pruriens* широко распространена в тропических и субтропических регионах мира [17].

С 1937 г., когда было обнаружено, что семена *Mucuna pruriens* являются чрезвычайно богатым источником леводопы, использование данного растения в терапии болезни Паркинсона чрезвычайно возросло [9, с. 453–457, 16].

L-DOPA присутствует в каждой части растения. Наибольшее содержание L-DOPA было обнаружено в зрелых высушенных семенах (3,18–5,8%), тогда как наименьшее количество было зарегистрировано в зрелых и высушенных листьях [18]. В связи с этим *Mucuna pruriens* может рассматриваться в качестве потенциальной комбинаторной терапии для пациентов с болезнью Паркинсона [19, 20].

Многочисленные исследования показали, что, помимо леводопы, *Mucuna pruriens* богата незаменимыми жирными кислотами и некоторыми незаменимыми аминокислотами, содержит ингибиторы протеаз, метилированные и неметилированные тетрагидроизохинолины, олигосахариды (рафиноза, стахиоза, вербакоза), полифенолы (дубильные вещества, флавоноиды, галловую кислоту, фенольные кислоты), сапонины, терпеноиды, алкалоиды, проантоцианидин, танин, кверцетин и фитиновую кислоту [17, 21, 22].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ НА ЖИВОТНЫХ

Исследования показали, что фармакокинетический профиль *Mucuna pruriens* отличается от синтетического L-DOPA, что, вероятно, уменьшает нежелательные моторные осложнения. Кроме того, экстракты семян *Mucuna pruriens* показали нейропротекторные свойства, которые не связаны с леводопой [23].

Ряд исследований подтверждают преимущество экстрактов *Mucuna pruriens* перед синтетической L-DOPA [14, 18, 24–27], что свидетельствует о наличии в *Mucuna pruriens* биоактивных соединений, помимо леводопы, обладающих нейропротекторными свойствами.

Результаты хронического введения крысам и приматам водного экстракта *Mucuna pruriens* без каких-либо добавок и в сочетании с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы свидетельствуют о том, что *Mucuna pruriens* содержит водорастворимые ингредиенты, которые либо обладают внутренней активностью, подобной ингибиторам ДОФА-декарбоксилазы, либо снижают потребность в их дополнительном применении для облегчения паркинсонизма [28, 29].

Хотя этиопатогенез болезни Паркинсона до сих пор полностью не известен, установлено, что он ухудшается при воздействии нейротоксинов окружающей среды, таких как 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (MPTP), паракват (PQ) и некоторых других. У людей и приматов MPTP, который является мощным ингибитором митохондриального комплекса-1 цепи переноса электронов, создает характерную картину паркинсонизма, а у мышей он повторяет дофаминергические дегенерации по нигростриарному пути. По этой причине в моделях болезни Паркинсона на животных MPTP широко используется для изучения молекулярных механизмов, ответственных за дофаминергическую дегенерацию нейронов, и для проверки эффективности нескольких нейропротекторных агентов [21].

При болезни Паркинсона длительное нейровоспаление играет важную роль во время дегенерации нейронов. Воспалительный ответ во время нейродегенерации еще не был полностью исследован. Провоспалительные медиаторы, такие как цитокины/хемокины, ферменты, подобные циклооксигеназе-2 (COX-2) и индуцибельной синтазе оксида азота (iNOS), продуцируются глияльными клетками в ответ на внеклеточное повреждение дофаминергических нейронов. Кроме того, ядерный фактор транскрипции κB (NF- κB) играет центральную роль в патогенезе болезни Паркинсона, индуцируя экспрессию фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и бета-интерлейкина-1 (IL-1 β) через окислительный стресс, опосредованный нейродегенерацией. Эти цитокины и ферменты могут вызывать гибель нейронов по цитотоксическому механизму [21].

Было показано, что экстракт *Mucuna pruriens* проявляет сильную антиоксидантную активность, уменьшая концентрации радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (DPPH) и АФК, включая оксид азота (NO), однако компоненты, ответственные за антиоксидантную активность, не были выделены и идентифицированы [15].

На базе Banaras Hindu University (Индия) был проведен ряд исследований по оценке терапевтических эффектов водного и этанольного экстрактов *Mucuna pruriens* на моделях мышей с паркинсонизмом при хроническом воздействии PQ и MPTP. Было отмечено, что экстракты устраняют двигательные нарушения, наблюдаемые у мышей с моделированной болезнью Паркинсона, а также эффективно восстанавливают уровни дофамина и его метаболитов в *nigra pars compacta*. Обработка экстрактами *Mucuna pruriens* способствует значительному снижению PQ- и MPTP-индуцированной нейротоксичности, о чем свидетельствует ослабление экспрессии iNOS, снижение содержания нитритов и перекисного окисления липидов. Экстракт *Mucuna pruriens* также ингибировал индуцированную MPTP активацию NF- κB и стимулировал активность pAkt1, что дополнительно предотвращало апоптоз дофаминергических нейронов [21, 30–32].

Исследование влияния ферментативного расщепления производных белка, полученных из *Mucuna pruriens*, на продуцирование провоспалительных медиаторов макрофагами мышей Balb/c показало, что некоторые из

полученных пептидных фракций с различной молекулярной массой способны ингибировать синтез NO и H_2O_2 , а также снижать уровни IL-6 и TNF α [33].

Исследование по оценке двух ферментативных маркеров окислительного стресса – глутатионовой (GSH) системы и супероксиддисмутазы (SOD) в модели *PINK1^{B9} Drosophila melanogaster*, повторяющей основные признаки болезни Паркинсона и предоставляющей информацию о его патогенной молекулярной основе и митохондриальной дисфункции, показало уменьшение количества GSH и активности SOD [34].

Таким образом, экстракты *Mucuna pruriens* восстанавливают биохимические и поведенческие аномалии у животных с экспериментальной моделью болезни Паркинсона, а также демонстрируют антиоксидантную активность.

Тем не менее необходимо учитывать некоторые важные факты, касающиеся животных моделей болезни Паркинсона. Во-первых, нейропротекторное действие отдельных соединений у животных иногда наблюдается только в дозах, которые были бы токсичны для человека. Во-вторых, модели на животных обычно фокусируются на патологии базальных ганглиев и двигательной активности, тогда как у людей отложения α -синуклеина – сигнатурного белка болезни Паркинсона – обнаруживаются во многих других частях центральной и периферической нервной системы, часто задолго до того, как характерные моторные симптомы становятся очевидными. В-третьих, животные не страдают от болезни Паркинсона в дикой природе. Животные модели данного заболевания основаны на генетических мутациях или токсин-индуцированном паркинсонизме, и, следовательно, полученные данные не обязательно применимы к медленно прогрессирующему нейродегенеративному заболеванию у людей [35].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В клинических испытаниях было обнаружено, что препарат HP-200, полученный из *Mucuna pruriens*, является эффективным средством для лечения пациентов с болезнью Паркинсона. Шестьдесят пациентов с паркинсонизмом (46 мужчин и 14 женщин) со средним возрастом 59 ± 9 лет получали лечение в открытом исследовании в течение 12 недель. Из них 26 пациентов принимали синтетические препараты леводопы/карбидопы до лечения HP-200. Порошок HP-200 смешивали с водой и давали перорально. Единая шкала оценки болезни Паркинсона (UPDRS) использовалась в начале исследования и периодически в течение 12-недельной оценки. Статистически значимое снижение баллов по шкалам Хёна и Яру (Hoehn, Yahr) и показателям UPDRS наблюдалось от исходного уровня до конца 12-недельного курса лечения ($p < 0,0001$, t-критерий). Побочные эффекты были незначительными и в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. Никаких значительных побочных эффектов не наблюдалось. Таким образом, HP-200, полученный из *Mucuna pruriens*, проявил себя как эффективное комплементарное средство при лечении пациентов с болезнью Паркинсона [36].

В клиническом проспективном исследовании была проведена оценка эффективности аюрведического препарата (порошок семян *Mucuna pruriens*, семян *Hyoscyamus reticulatus*, корней *Withania somnifera* и *Sida cordifolia*) у 18 пациентов с клинически диагностированным паркинсонизмом. Исследование показало значительное улучшение состояния пациентов в повседневной жизни (ADL) и при моторном обследовании согласно рейтингу UPDRS. Анализы порошкообразных образцов, применяемых пациентами, выявили около 200 мг L-DOPA на дозу [37].

В другом исследовании пациентов с паркинсонизмом лечили фитопрепаратом на основе *Mucuna pruriens* по 20 мл два раза в день в течение 8 недель. Реакцию оценивали симптоматически с точки зрения субъективных ощущений пациента, степени непроизвольных движений и выражений лица. Все пациенты показали значительное улучшение симптомов в течение первых 2–4 недель лечения. Тем не менее в течение последующих интервалов дальнейшего улучшения не отмечалось [9].

R. Katzenschlager с коллегами оценили клинические эффекты и фармакокинетику леводопы после двух разных доз препарата *Mucuna pruriens* и сравнили их со стандартной L-допой/карбидопой (LD/CD). Восемь пациентов с болезнью Паркинсона с кратковременной реакцией на L-DOPA и дискинезиями завершили рандомизированное контролируемое двойное слепое перекрестное исследование. Пациентам давали разовую дозу 200/50 мг LD/CD и 15 и 30 г препарата *Mucuna pruriens* в рандомизированном порядке с недельными интервалами. По сравнению со стандартным LD/CD препарат *Mucuna pruriens* (30 г) привел к значительно более быстрому началу эффекта, что отражается в более коротких латентных периодах до пиковых концентраций L-DOPA в плазме [16].

Быстрое начало действия и более продолжительное время без сопутствующего увеличения дискинезий в составе порошка семян *Mucuna pruriens* позволяют предположить, что этот естественный источник L-DOPA может обладать преимуществами по сравнению с обычными препаратами L-DOPA при длительном лечении болезни Паркинсона [16].

Эффективность и безопасность однократного приема порошка из семян *Mucuna pruriens*, полученных без какой-либо фармакологической обработки, была изучена итальянскими исследователями. Восемнадцать пациентов с прогрессирующей болезнью Паркинсона получали следующие виды лечения: 1) диспергируемая леводопа в дозе 3,5 мг/кг в сочетании с бензеразидом – ингибитором ДОФА-декарбоксилазы (LD + DDCl; референсное лечение); 2) высокая доза *Mucuna pruriens* (MP-Hd; 17,5 мг/кг); 3) *Mucuna pruriens* низкой дозы (MP-Ld; 12,5 мг/кг); 4) фармацевтический препарат LD без бензеразида (LD-DDCl; 17,5 мг/кг); 5) *Mucuna pruriens* плюс бензеразид (MP + DDCl; 3,5 мг/кг); 6) плацебо. Результатами эффективности были изменение моторного ответа через 90 и 180 мин и продолжительность включения. Меры безопасности включали любое неблагоприятное событие, изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также тяжесть дискинезий [38].

По сравнению с LD + DDCI MP-Ld показал сходный моторный ответ с меньшим количеством дискинезий и неблагоприятных событий, в то время как MP-Hd вызывал большее моторное улучшение через 90 и 180 мин и меньшее количество дискинезий. MP-Hd индуцировал меньше неблагоприятных событий, чем LD + DDCI и LD-DDCI. Никаких различий в реакции сердечно-сосудистой системы зарегистрировано не было [38].

Однократный прием *Mucuna pruriens* соответствовал всем показателям эффективности и безопасности по сравнению с диспергируемым леводопы/бензеразидом. Клинические эффекты *Mucuna pruriens* высокой дозы были аналогичны только леводопе в той же дозе с более благоприятным профилем переносимости [38].

Поскольку прием однократной дозы *Mucuna pruriens* оказался не уступающим поступающим в продажу препаратам леводопы, той же группой ученых было проведено 16-недельное рандомизированное исследование ежедневного потребления *Mucuna pruriens* при прогрессирующей болезни Паркинсона [39]. Четырнадцать пациентов с двигательными флуктуациями и дискинезиями получали порошок *Mucuna pruriens* (полученный из семян) и леводопу/карбидопу (LD/CD) в рандомизированном порядке и перекрестном дизайне в течение 16-недельного периода. Показателями эффективности были изменения качества жизни, моторные и немоторные симптомы, а также время с хорошей подвижностью без проблем с дискинезией. Меры безопасности включали переносимость, частоту нежелательных явлений, изменения лабораторных показателей и электрокардиограмму [39].

Семь пациентов (50%) прекратили принимать *Mucuna pruriens* преждевременно из-за желудочно-кишечных побочных эффектов ($n = 4$) или прогрессирующего ухудшения двигательной активности ($n = 3$), в то время как никто не прекращал лечение во время фазы LD/CD. У тех, кто переносил *Mucuna pruriens*, клинический ответ на *Mucuna pruriens* был аналогичен LD/CD по всем показателям эффективности [39].

Необходимы дальнейшие исследования в параллельных группах для определения подходящего состава экстракта *Mucuna pruriens* (например, надосадочной жидкости), схемы титрования и поддерживающей дозы, чтобы

минимизировать побочные эффекты *Mucuna pruriens* в долгосрочной перспективе [39].

Известен случай, когда карбидопа была добавлена к *Mucuna pruriens*, что привело к заметному улучшению моторики. Это показывает, что добавление ингибитора ДОФА-декарбоксилазы к *Mucuna pruriens* может быть использовано для индивидуального подхода к пациентам, которые не хотят начинать прием леводопы. Между тем для установления истинных эффектов и переносимости *Mucuna pruriens* совместно с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы необходимы более масштабные исследования с более длительным периодом наблюдения [40].

С 2019 г. проводится многоцентровое международное рандомизированное клиническое исследование, посвященное определению эффективности порошка *Mucuna pruriens* в сравнении с коммерческими таблетками леводопы/бензеразид 200/50 мг в долгосрочной перспективе у пациентов с недавно диагностированным паркинсонизмом на ранней стадии заболевания (Панафриканский реестр клинических испытаний, номер 201611001882367) [35].

Если долгосрочное применение *Mucuna pruriens* окажется безопасным и эффективным в контролируемых клинических испытаниях, это может стать устойчивой комбинированной терапией для лечения болезни Паркинсона, особенно в странах с низким уровнем дохода [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с проблематикой дозирования L-DOPA актуальным и важным является разработка и стандартизация экстракта *Mucuna pruriens*, гарантирующего максимальную эффективность применения данного растительного ресурса. Будущие исследования должны быть сосредоточены на интеграции аюрведической практики с современными методами лечения при терапии болезни Паркинсона [9], а системный скрининг *Mucuna pruriens* может предоставить альтернативу синтетической L-DOPA, открывая новые возможности для лечения растительными ресурсами (фитотерапии) [14].



Поступила / Received 04.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.05.2020

Принята в печать / Accepted 26.05.2020

Список литературы / References

- Amro M.S., Teoh S.L., Norzana A.G., Srijit D. The potential role of herbal products in the treatment of Parkinson's disease. *La Clinica terapeutica*. 2018;169(1):e23–e33. Available at: <http://www.clinicaterapeutica.it/ojs/index.php/ClinicaTerapeutica/article/view/126>.
- Banjari I., Marček T., Tomić S., Waisundara V.Y. Forestalling the Epidemics of Parkinson's Disease Through Plant-Based Remedies. *Front Nutr*. 2018;5:95. doi: 10.3389/fnut.2018.00095.
- Pulikkalpuram H., Kurup R., Mathew P.J., Baby S. Levodopa in *Mucuna pruriens* and its degradation. *Sci Rep*. 2015;5:11078. doi: 10.1038/srep11078.
- Bega D., Gonzalez-Latapi P., Zadikoff C., Simuni T. A review of the clinical evidence for complementary and alternative therapies in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:314. doi: 10.1007/s11940-014-0314-5.
- Ghaffari B.D., Kluger B. Mechanisms for alternative treatments in Parkinson's disease: acupuncture, tai chi, and other treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(6):451. doi: 10.1007/s11910-014-0451-y.
- Maldonado R.G. *Mucuna* and Parkinson's Disease: Treatment with Natural Levodopa. In: Yenissetti S.C. *Parkinson's Disease. Understanding Pathophysiology and Developing Therapeutic Strategies*. 2018. doi: 10.5772/intechopen.74062.
- Ferguson C.C., Knol L.L., Halli-Tierney A., Ellis A.C. Dietary Supplement Use is High among Individuals with Parkinson Disease. *South Med J*. 2019;112(12):621–625. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001041.
- Manyam B.V., Sánchez-Ramos J.R. Traditional and complementary therapies in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1999;80:565–574. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10410773/>.
- Singh R.H., Mishra L.C. Parkinson's Disease (Kampa Vata). In: Mishra L.C. *Scientific Basis for Ayurvedic Therapies*. New York: CRC Press LLC; 2004. Available at: <http://www.progenresearchlab.com/articles/Scientific%20basis%20for%20Ayurvedic%20medicines-Book.pdf>.
- Суботьялов М.А., Дружинин В.Ю. *Аюрведа: источники и характеристика*. М.: Философская книга; 2015. 272 с. Subotyalov M.A., Druzhinin V.Yu. *Ayurveda: sources and characteristics*. Moscow: Philosophical Book; 2015. 272 p. (In Russ.)
- Singhal B., Lalkaka J., Sankhla C. Epidemiology and treatment of Parkinson's disease in India. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(2):S105–S109. doi: 10.1016/s1353-8020(03)00024-5.
- Ovallath S., Deepa P. The history of parkinsonism: descriptions in ancient Indian medical literature. *Mov Disord*. 2013;28(5):566–568. doi: 10.1002/mds.25420.

13. Hardebo J.E., Owman Ch. Barrier mechanisms for neurotransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interface. *Annals of Neurology*. 1980;8(1):1–31. doi: 10.1002/ana.410080102.
14. Ramya K.B., Thaakur S. Herbs containing L-Dopa: An update. *Anc Sci Life*. 2007;27(1):50–55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3330839/>
15. Soares A.R., Marchiosi R., Siqueira-Soares Rde C., Barbosa de Lima R., Dantas dos Santos W., Ferrarese-Filho O. The role of L-DOPA in plants. *Plant Signal Behav*. 2014;9(3):e28275. doi: 10.4161/psb.28275.
16. Katzenschlager R., Evans A., Manson A., Patsalos P.N., Ratnaraj N., Watt H. et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(12):1672–1677. doi: 10.1136/jnnp.2003.028761.
17. Lampariello L.R., Cortelazzo A., Guerranti R., Sticozzi C., Valacchi G. The Magic Velvet Bean of *Mucuna pruriens*. *J Tradit Complement Med*. 2012;2(4):331–339. doi: 10.1016/s2225-4110(16)30119-5.
18. Singh S.K., Dhawan S.S., Lal R.K., Shanker K., Singh M. Biochemical characterization and spatio-temporal analysis of the putative L-DOPA pathway in *Mucuna pruriens*. *Planta*. 2018;248(5):1277–1287. doi: 10.1007/s00425-018-2978-7.
19. Cassani E., Cilia R., Laguna J., Barichella M., Contin M., Cereda E. et al. *Mucuna pruriens* for Parkinson's disease: Low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile. *J Neurol Sci*. 2016;365:175–180. doi: 10.1016/j.jns.2016.04.001.
20. Fothergill-Misbah N., Maroo H., Cham M., Pezzoli G., Walker R., Cilia R. Could *Mucuna pruriens* be the answer to Parkinson's disease management in sub-Saharan Africa and other low-income countries worldwide? *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;73:3–7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.03.002.
21. Rai S.N., Birla H., Singh S.S., Zahra W., Patil R.R., Jadhav J.P. et al. *Mucuna pruriens* Protects against MPTP Intoxicated Neuroinflammation in Parkinson's Disease through NF- κ B/pAKT Signaling Pathways. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:421. doi: 10.3389/fnagi.2017.00421.
22. Johnson S.L., Park H.Y., DaSilva N.A., Vattam D.A., Ma H., Seeram N.P. Levodopa-Reduced *Mucuna pruriens* Seed Extract Shows Neuroprotective Effects against Parkinson's Disease in Murine Microglia and Human Neuroblastoma Cells, *Caenorhabditis elegans*, and *Drosophila melanogaster*. *Nutrients*. 2018;10(9):1139. doi: 10.3390/nu10091139.
23. Pathak-Gandhi N., Vaidya A.D. Management of Parkinson's disease in Ayurveda: Medicinal plants and adjuvant measures. *J Ethnopharmacol*. 2017;197:46–51. doi: 10.1016/j.jep.2016.08.020.
24. Manyam B.V., Dhanasekaran M., Hare T.A. Effect of antiparkinson drug HP-200 (*Mucuna pruriens*) on the central monoaminergic neurotransmitters. *Phytother Res*. 2004;18(2):97–101. doi: 10.1002/ptr.1407.
25. Manyam B.V., Dhanasekaran M., Hare T.A. Neuroprotective effects of the antiparkinson drug *Mucuna pruriens*. *Phytother Res*. 2004;18(9):706–712. doi: 10.1002/ptr.1514.
26. Kasture S., Pontis S., Pinna A., Schintu N., Spina L., Longoni R. et al. Assessment of symptomatic and neuroprotective efficacy of *Mucuna pruriens* seed extract in rodent model of Parkinson's disease. *Neurotox Res*. 2009;15(2):111–122. doi: 10.1007/s12640-009-9011-7.
27. Poddighe S., De Rose F., Marotta R., Ruffilli R., Fanti M., Secci P.P. et al. *Mucuna pruriens* (Velvet bean) rescues motor, olfactory, mitochondrial and synaptic impairment in PINK1B9 *Drosophila melanogaster* genetic model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2014;9(10):e110802. doi: 10.1371/journal.pone.0110802.
28. Lieu C.A., Kunselman A.R., Manyam B.V., Venkiteswaran K., Subramanian T. A water extract of *Mucuna pruriens* provides long-term amelioration of parkinsonism with reduced risk for dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(7):458–465. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.04.015.
29. Lieu C.A., Venkiteswaran K., Gilmour T.P., Rao A.N., Petticoff A.C., Gilbert E.V. et al. The Antiparkinsonian and Antidyskinetic Mechanisms of *Mucuna pruriens* in the MPTP-Treated Nonhuman Primate. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:840247. doi: 10.1155/2012/840247.
30. Yadav S.K., Prakash J., Chouhan S., Singh S.P. *Mucuna pruriens* seed extract reduces oxidative stress in nigrostriatal tissue and improves neurobehavioral activity in paraquat-induced Parkinsonian mouse model. *Neurochem Int*. 2013;62(8):1039–1047. doi: 10.1016/j.neuint.2013.03.015.
31. Yadav S.K., Prakash J., Chouhan S., Westfall S., Verma M., Singh T.D., Singh S.P. Comparison of the neuroprotective potential of *Mucuna pruriens* seed extract with estrogen in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced PD mice model. *Neurochem Int*. 2014;65:1–13. doi: 10.1016/j.neuint.2013.12.001.
32. Yadav S.K., Rai S.N., Singh S.P. *Mucuna pruriens* reduces inducible nitric oxide synthase expression in Parkinsonian mouse model. *J Chem Neuroanat*. 2017;80:1–10. doi: 10.1016/j.jchemneu.2016.11.009.
33. Martínez Leo E.E., Arana Argáez V.E., Acevedo Fernández J.J., Puc R.M., Segura Campos M.R. Effect of Enzymatic Digestion of Protein Derivatives Obtained from *Mucuna pruriens* L. on Production of Proinflammatory Mediators by BALB/c Mouse Macrophages. *Appl Biochem Biotechnol*. 2018;186(3):597–612. doi: 10.1007/s12010-018-2740-4.
34. Baroli B., Loi E., Solari P., Pasture A., Moi L., Muroli P. et al. Evaluation of oxidative stress mechanisms and the effects of phytotherapeutic extracts on Parkinson's disease *Drosophila* PINK1B9 model. *FASEB J*. 2019;33(10):11028–11034. doi: 10.1096/fj.201901010.
35. Rijntjes M. Knowing Your Beans in Parkinson's Disease: A Critical Assessment of Current Knowledge about Different Beans and Their Compounds in the Treatment of Parkinson's Disease and in Animal Models. *Parkinsons Dis*. 2019;2019:1349509. doi: 10.1155/2019/1349509.
36. An alternative medicine treatment for Parkinson's disease: results of a multicenter clinical trial. HP-200 in Parkinson's Disease Study Group. *J Altern Complement Med*. 1995;1(3):249–255. doi: 10.1089/acm.1995.1.249.
37. Nagashayana N., Sankarankutty P., Nampoothiri M.R., Mohan P.K., Mohanakumar K.P. Association of L-DOPA with recovery following Ayurveda medication in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2000;176(2):124–127. doi: 10.1016/S0022-510X(00)00329-4.
38. Cilia R., Laguna J., Cassani E., Cereda E., Pozzi N.G., Isaias I.U. et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled, crossover study. *Neurology*. 2017;89(5):432–438. doi: 10.1212/WNL.0000000000004175.
39. Cilia R., Laguna J., Cassani E., Cereda E., Raspini B., Barichella M., Pezzoli G. Daily intake of *Mucuna pruriens* in advanced Parkinson's disease: A 16-week, noninferiority, randomized, crossover, pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;49:60–66. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.014.
40. Radder D.L.M., Tiel Groenestege A.T., Boers I., Mulwijk E.W., Bloem B.R. *Mucuna Pruriens* Combined with Carbidopa in Parkinson's Disease: A Case Report. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(2):437–439. doi: 10.3233/JPD-181500.

Информация об авторах:

Панова Анастасия Сергеевна, экстерн, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 630126, Россия, Новосибирск, ул. Вилюйская, д. 28; e-mail: passad.nsk@gmail.com

Дергачёв Дмитрий Сергеевич, генеральный директор, ООО «Медицинские Системы»; 194165, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Энгельса, д. 27; e-mail: angel_a_angel@icloud.com

Суботьялов Михаил Альбертович, д.м.н., профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» Министерства просвещения Российской Федерации; 630126, Россия, Новосибирск, ул. Вилюйская, д. 28; e-mail: subotylov@yandex.ru

Дергачёв Владимир Дмитриевич, ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: archegurrez@yandex.com

Information about the authors:

Anastasia S. Panova, external student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Pedagogical University" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 28, Vilyuiskaya St., Novosibirsk, 630126, Russia; e-mail: passad.nsk@gmail.com

Dmitrii S. Dergachev, general director, "Meditsinskie Sistemy" Ltd.; 27, Engels Ave., St. Petersburg, 194165, Russia; e-mail: angel_a_angel@icloud.com

Mikhail A. Subotylov, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Anatomy, Physiology and Life Safety, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Pedagogical University" of the Ministry of Education; 28, Vilyuiskaya St., Novosibirsk, 630126, Russia; e-mail: subotylov@yandex.ru

Vladimir D. Dergachev, resident, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology" of Russian Federation Ministry of Health; 3, Bekhterev St., St. Petersburg, 192019, Russia; e-mail: archegurrez@yandex.com

Моноклональные антитела в терапии рассеянного склероза: от клинических исследований к практическому применению

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

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

Резюме

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание с мультифакториальной этиологией развития. РС в большинстве случаев имеет волнообразное течение (периоды обострений сменяются ремиссиями), со временем болезнь приобретает прогрессирующий характер, что ухудшает качество жизни пациентов. Более 30 лет активно применяется в клинической практике патогенетическая иммуномодулирующая терапия РС для профилактики обострений и прогрессирования РС. У пациентов с РС, у которых болезнь протекает с частыми обострениями и признаками радиологической активности демиелинизирующего процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, в настоящее время рекомендуется использовать препараты моноклональных антител. Для терапии первично-прогрессирующего РС зарегистрирован единственный препарат – окрелизумаб. Кроме того, окрелизумаб показан пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС. В арсенале российских неврологов имеется 18 препаратов, большинство входят в перечень жизненно необходимых, часть из них включена в программу «12 высокозатратных нозологий» (12 ВЗН), некоторые будут включены с 2021 г. Пациенты получают лечение бесплатно. Окрелизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно истощает популяцию CD20+ В-клеток. Истощение популяции В-клеток достигается с помощью нескольких механизмов, включая антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз, антителозависимую Т-клеточно-опосредованную цитотоксичность, комплемент-зависимую цитотоксичность и индукцию апоптоза. В статье представлены данные клинических исследований OPERA I и OPERA II. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности терапии окрелизумабом у пациентов с РС. Описан клинический случай из практики невролога.

Ключевые слова: препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, ремиттирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, активный рассеянный склероз, безопасность и эффективность, окрелизумаб, иммуномодулирующая терапия

Для цитирования: Лашч Н.Ю. Моноклональные антитела в терапии рассеянного склероза: от клинических исследований к практическому применению. *Медицинский совет*. 2020;(8):88–94. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-88-94.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

From clinical research to practical application: stopping the activity and progression of multiple sclerosis means giving hope to the patient

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

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

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune inflammatory demyelinating and neurodegenerative disease with a multifactorial etiology of development. MS in most cases has a wave-like course (periods of exacerbations and remissions), over time, the disease becomes progressive, which worsens the quality of life of patients. The drugs disease-modifying therapies (DMT) has been actively used in clinical practice for more than 30 years to prevent exacerbations and progression of MS. In patients with MS, in which the disease occurs with frequent exacerbations and signs of radiological activity of the demyelinating process, according to magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord, it is recommended to use monoclonal antibody preparations. The only drug registered for the treatment of primary progressive MS is ocrelizumab. In addition, ocrelizumab is indicated for patients with remitting and secondary progressive MS. Ocrelizumab is a humanized monoclonal antibody that selectively depletes a population of CD20+ B cells. The article presents data from clinical studies of OPERA I and OPERA II and describes a clinical case from the practice of a neurologist. Depletion of the B cell population is achieved by several mechanisms, including antibody-dependent cell-mediated phagocytosis, antibody-dependent T cell-mediated cytotoxicity, complement-dependent cytotoxicity, and apoptosis induction. The issues of efficacy and safety of ocrelizumab therapy in patients with MS are considered.

Keywords: remitting multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, DMT, active multiple sclerosis, safety, efficacy, ocrelizumab, immunomodulatory therapy, clinical case

For citation: Lashch N.Yu. From clinical research to practical application: stopping the activity and progression of multiple sclerosis means giving hope to the patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):88–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-88-94.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – самое распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее их к инвалидизации. По распространенности среди неврологических заболеваний ЦНС РС занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте – второе место после эпилепсии [1, 2]. Повышенное внимание к РС связано с увеличением числа пациентов во всем мире. Рост заболеваемости отмечается за счет улучшения методов диагностики, внедрения МРТ в рутинную практику врача, настороженности различных специалистов в отношении развития демиелинизирующих заболеваний, внедрения ранних уточняющих диагностических критериев. В настоящий момент этиология РС неизвестна. Причины, приводящие к запуску патологической аутоиммунной реакции, пока не найдены. Считается, что РС – это мультифакториальное заболевание, поэтому развитие процесса обусловлено несколькими факторами: генетической предрасположенностью в сочетании с условиями внешней среды, ухудшением экологической обстановки, особенностями питания, избыточной массой тела, курением, недостатком витамина D, наличием вирусных инфекций (вирусы кори, краснухи, ветряной оспы). Особую роль триггера дебюта РС отводят условно-патогенному вирусу Эпштейна – Барр и некоторым ретровирусам [1, 3]. Ежегодное увеличение числа пациентов с РС обуславливает необходимость постоянного изучения патогенетических механизмов и поиска новых, более эффективных препаратов для лечения. Современные научные исследования в области нейроиммунологии, генетики и молекулярной биологии позволили достигнуть значительного прогресса в понимании механизмов развития демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов при РС, разработать инновационные терапевтические подходы, тем самым увеличить продолжительность и повысить качество жизни пациентов, длительно сохранить их трудоспособность и социальную активность. Более 30 лет активно применяются в клинической практике препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Эффективность и безопасность данных препаратов показаны в многочисленных международных научно-клинических исследованиях на основе принципов доказательной медицины. В арсенале российских неврологов имеется 18 препаратов, большинство входят в перечень жизненно необходимых, часть из них включена в программу «12 высокотехнологичных нозологий» (12 ВЗН), некоторые будут включены с 2021 г. Пациенты получают лечение бесплатно. Это инъекционные подкожные или внутримышечные препараты бета-интерферонов 1b и 1a, глатирамера ацетата, внутривенные инфузии митоксантрона, натализумаба, окрелизумаба, алемтузумаба, пероральные препараты терифлуноמיד, финголимод, диметилфумарат.

Современные ПИТРС позволяют существенно снизить, а иногда практически полностью контролировать актив-

ность демиелинизирующего процесса у пациентов, однако влиять на нейродегенерацию – более сложная задача, над решением которой работают ученые в разных странах. Основная задача врача при назначении ПИТРС – индивидуальный подбор терапии для каждого пациента, постоянный мониторинг эффективности и безопасности назначенного лечения, а при его неэффективности – своевременное изменение лечения. Идеальная цель терапии – достичь 100% критерия NEDA (No Evidence of Disease Activity – нет данных за активность заболевания (НДАЗ)) – нет обострений, нет прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала оценки степени инвалидизации), нет активности по данным МРТ (нет новых или увеличенных очагов на T2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контраст на T1-взвешенных изображениях) [4–6]. В настоящее время нет единого препарата, достигающего этой цели. У многих пациентов часто наблюдается клиническая и субклиническая активность заболевания, а неврологическая инвалидизация продолжает увеличиваться. Таким образом, всегда существует потребность в более эффективном лечении с приемлемыми профилями безопасности [7].

Тактика активного лечения (особенно на ранних стадиях заболевания), применение современных генно-инженерных и иммуномодулирующих препаратов, симптоматической медикаментозной и немедикаментозной терапии, использование физиотерапевтических методик, робототехники и методов психологической коррекции меняют прогноз течения РС у большинства пациентов. Однако у части пациентов ни один из методов не останавливает активность и прогрессирование болезни. Это стимулирует исследователей к дальнейшему изучению механизмов демиелинизации и нейродегенерации при РС.

Патогенез РС складывается из комплекса иммунопатологических и биохимических реакций, развивающихся в нервной системе [2, 8]. Считается, что иммунные процессы индуцируются антигенными структурами ЦНС, прежде всего основным белком миелина и гликопротеином миелина – макромолекулами олигодендроцита. Активация Т-лимфоцитов на периферии (вне ЦНС) является начальным механизмом иммунопатогенеза РС [9]. Следующим этапом патологического процесса является проникновение аутореактивных Т-лимфоцитов в ЦНС через гемато-энцефалический барьер посредством активации экспрессии молекул адгезии и присоединения к эндотелиальным клеткам сосудов. В ЦНС активированные Т-клетки, а также макрофаги и клетки микроглии выделяют различные провоспалительные цитокины, которые индуцируют адгезивные рецепторы на эндотелиальных и иммунных клетках, что также усиливает миграцию соответствующих иммунокомпетентных клеток к новому очагу воспаления. Помимо Т-клеточного звена иммунной системы одну из основных ролей при повреждении нервной ткани играют В-лимфоциты [10]. Предполагают, что механизм участия В-клеток при РС связан с презентацией антигена [11], производством аутоантител [12, 13] или синтеза цитокинов [11] и образованием эктопических лимфоидных

фолликул в мозговых оболочках, что, возможно, способствует демиелинизации, нейродегенерации и поддержанию хронического воспаления в тканях головного и спинного мозга [14–17].

Наиболее перспективными в отношении влияния на В-клетки являются моноклональные антитела к мембранному белку CD20. CD20 представляет собой поверхностный антиген, который обнаруживается на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти, однако не экспрессируется на более ранних предшественниках В-клеток или плазматических клетках. Основная их роль в патогенезе РС заключается в продукции аутоантител, провоспалительных цитокинов, представлении антигенов Т-клеткам, миграции антигенов и в формировании эктопических лимфоидных фолликулов. Данный антиген к CD20 регулирует все стадии созревания В-лимфоцитов и транспорт ионов кальция через клеточную мембрану. Моноклональные антитела связываются на поверхности В-лимфоцитов с рецепторами CD20, что уменьшает пул данных клеток и ведет к стиханию иммунопатологического воспаления [6, 18]. Однако точный механизм, посредством которого достигается терапевтический клинический эффект анти-В-клеточной терапии при РС, полностью не установлен.

ОКРЕЛИЗУМАБ

Тем не менее на основании данных клинических испытаний первым моноклональным антителом к CD20, показавшим свою эффективность в отношении замедления прогрессирования РС, стал окрелизумаб. В марте 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован FDA для лечения первично-прогрессирующего РС, а в октябре 2017 г. окрелизумаб был одобрен к применению в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами РС или с первично-прогрессирующим РС¹. Его регистрация проводилась на основании данных исследований OPERA I и OPERA II (рецидивирующие формы (PPC) и ORATORIO (первично-прогрессирующий тип течения (ППРС)).

Окрелизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который располагается на определенном пуле В-лимфоцитов. Этот мембранный белок состоит из 297 аминокислотных остатков и экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти. В то же время стволовые лимфоидные клетки и плазматические клетки не несут на себе белок CD20 [21, 22].

Механизм действия препарата предполагает, что после связывания с антигеном CD20 на поверхности В-клеток окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза [19, 20]. Так как истощение популяции касается определенного пула В-клеток, то сохраняются способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный имму-

нитет. Кроме того, окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-клеток [21, 22].

Профиль эффективности и безопасности препарата окрелизумаб оценивали у пациентов с рецидивирующими формами РС (как ремиттирующее течение, так и вторичное прогрессирование с обострениями) в двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с одинаковым дизайном, с двойной имитацией и с использованием активного препарата сравнения (интерферон бета-1а) длительностью 96 нед. – OPERA I и OPERA II. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1, в группе окрелизумаба (N = 827) они получали окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 24 нед. и плацебо подкожно 3 раза в неделю, в группе сравнения (N = 829) – интерферон бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю и плацебо в виде внутривенных инфузий каждые 24 нед. В качестве первичной конечной точки оценивали среднегодовую частоту обострений (СЧО) на 96-й нед. исследования. Также были установлены вторичные конечные точки: доля пациентов с прогрессированием заболевания, подтвержденным на 12-й нед. (прогрессирование заболевания определялось как увеличение в сравнении с исходным уровнем оценки по шкале EDSS по крайней мере на 1,0 балл (или на 0,5 балла, если исходная оценка по шкале EDSS составляла > 5,5 балла), которая сохранялась в течение не менее 12 нед.) и на 24-й нед.; общее среднее количество очагов в головном мозге, накапливающих контрастное вещество, на неделях 24, 48 и 96; общее количество новых или недавно увеличенных гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных МР-изображениях на неделях 24, 48 и 96; доля пациентов с улучшением состояния, подтвержденным в течение 12 нед., у пациентов с исходной оценкой по шкале EDSS не менее 2,0 балла; общее количество новых гипоинтенсивных очагов на T1-взвешенных МР-изображениях на неделях 24, 48 и 96.

Оказалось, что в группе окрелизумаба СЧО была ниже, чем в группе сравнения (0,155 и 0,156 в сравнении с 0,290 и 0,292, $p < 0,0001$), т. е. относительное снижение частоты обострений составило 46 и 47% в течение двухлетнего периода исследований. Также снижался риск прогрессирования инвалидизации, подтвержденного как на 12-й (CDP-12), так и на 24-й нед. (CDP-24). По данным анализа объединенных данных, к 96-й нед. исследования в группе окрелизумаба доля пациентов, достигших CDP-12, составила 9,1%, тогда как аналогичный показатель в группе интерферона бета-1а был равен 13,6%. В отношении достижения CDP-24 – 6,9% пациентов в группе окрелизумаба и 10,5% пациентов в группе интерферона бета-1а. Различия между группами было статистически значимым, относительное снижение CDP-12 составило 40% (ОШ (95% ДИ): 0,60 (0,45; 0,81), $p = 0,0006$), равно как и относительное снижение CDP-24 (ОШ (95% ДИ): 0,60 (0,43; 0,84), $p = 0,0025$) [21].

Статистически значимые изменения отмечались и в отношении вторичных конечных точек, которые определяли по МР-показателям. Так, было выявлено практически полное подавление МР-активности: общее количество очагов на T1-изображениях, которые накапливают кон-

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Окревус, ЛП 004503, 2017.

траст, оказалось на 94% и 95% ниже в группе препарата окрелизумаб, чем в группе интерферона бета-1а ($p < 0,0001$) к 96-й нед. исследования. Более того, это снижение отмечалось и на начальных этапах, на 24-й нед. исследования, т. е. уже после первой дозы исследуемого препарата. Общее количество новых и/или увеличившихся очагов на Т2-взвешенных изображениях снизилось на 77% и 83% в группе окрелизумаба в сравнении с группой интерферона бета-1а ($p < 0,0001$) [21].

У пациентов оценивали также достижение статуса NEDA. Оказалось, что к 96-й нед. заболевания статус NEDA чаще отмечался у пациентов в группе окрелизумаба: в исследовании OPERA I – у 48% пациентов (в сравнении с 29% пациентов в группе интерферона бета-1а) и в исследовании OPERA II – у 48% пациентов (в сравнении с 25% пациентов в группе интерферона бета-1а). Таким образом, относительное увеличение числа пациентов в статусе NEDA в группе окрелизумаба составило 64% и 89% ($p < 0,001$) [23].

Самыми частыми нежелательными явлениями на фоне терапии препаратом окрелизумаб в клинических исследованиях OPERA I и OPERA II были инфузионные реакции (34,3% в группе окрелизумаба в сравнении с 9,9% в группе интерферона бета-1а, в которой внутривенно вводилось плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной во время 1-й инфузии 1-й дозы препарата окрелизумаб (27,5%) и снижалась со временем до $<10\%$ во время введения 4-й дозы. Большинство инфузионных реакций в обеих группах лечения были легкой или умеренной степени тяжести. Наблюдались следующие симптомы, связанные с инфузионными реакциями: зуд, сыпь, крапивница, эритема, приливы, понижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, тошнота, тахикардия. Случаев фатальных инфузионных реакций не было.

Не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций у пациентов, получавших окрелизумаб (1,3%), по сравнению с пациентами при лечении интерфероном бета-1а (2,9%) [21]. В группе окрелизумаба несколько чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно легкой и умеренной степени тяжести (15,2% в сравнении с 10,2%). Такие нежелательные явления, как гриппоподобный синдром (4,6% в группе окрелизумаба и 21,4% в группе интерферона бета-1а) и реакция в месте подкожного введения препарата (менее 1% в группе окрелизумаба и 15,6% в группе интерферона бета-1а) чаще встречались на фоне применения интерферона бета-1а [21]. Частота герпетической инфекции у пациентов с рецидивирующими формами РС была выше на фоне терапии препаратом окрелизумаб (5,9%) по сравнению с терапией интерфероном бета-1а (3,4%). В группах окрелизумаба и интерферона бета-1а частота следующих нежелательных реакций составляла: опоясывающий лишай (*Herpes Zoster*) – 2,1% и 1,0%, простой герпес – 0,7% и 0,1%, герпес ротовой полости – 3,0% и 2,2% соответственно. Герпетические инфекции были

преимущественно легкой и умеренной степени тяжести, пациенты выздоравливали после стандартного лечения. Случаев диссеминированного герпеса не наблюдалось.

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 6,9% пациентов, получавших окрелизумаб, и у 7,8% пациентов, получавших интерферон бета-1а, в исследовании OPERA I; у 7,0% пациентов, получавших окрелизумаб, и у 9,6% пациентов, получавших интерферон бета-1а, в исследовании OPERA II. Было зарегистрировано три случая смерти, в т. ч. одна смерть в группе окрелизумаба (самоубийство в исследовании OPERA II) и две смерти в группе интерферона бета-1а (одно самоубийство в исследовании OPERA I и одна смерть вследствие механической непроходимости кишечника в исследовании OPERA II). Также в этих двух 96-недельных исследованиях четыре опухоли (у 0,5% пациентов) развились в группе окрелизумаба (два случая инвазивной карциномы молочной железы, один случай карциномы почек и один случай злокачественной меланомы) и два случая (0,2%) – в группе интерферона бета-1а (один случай мантийно-клеточной лимфомы и один случай плоскоклеточной карциномы в грудной клетке) [21, 22].

Для того чтобы оценить риск развития малигнизаций у пациентов, принимающих окрелизумаб, сравнивали заболеваемость пациентов во всех исследованиях окрелизумаба при РС (в расчете на количество пациенто-лет) с имеющимися данными Датского, Шведского и Канадского регистров пациентов с РС. Было выявлено, что частота развития малигнизаций у пациентов с РС, принимавших окрелизумаб, находится в пределах эпидемиологических показателей, в т. ч. частота случаев рака молочной железы [23]. Исследователи продолжают анализ частоты случаев малигнизации при применении окрелизумаба и в расширенной фазе исследований, и в клинической практике: к февралю 2017 г. уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, в т. ч. заболеваемость раком молочной железы, также оставался в пределах эпидемиологических значений [21]. Таким образом, пациентам рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [23].

Влияние на фертильность. Окрелизумаб не оказывал влияния на репродуктивную систему самцов и эстральный цикл самок яванских макаков.

Беременность. Окрелизумаб, предположительно, проникает через плацентарный барьер, т. к. относится к иммуноглобулинам подтипа G1. Не следует применять окрелизумаб во время беременности. Изменение числа В-клеток у новорожденных, матери которых получали окрелизумаб, не изучалось в клинических исследованиях. Данные контролируемых исследований окрелизумаба с участием беременных женщин отсутствуют.

Контрацепция. Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения данным препаратом и в течение 6 мес. после последней инфузии препарата.

Дети. Исследований фармакокинетики окрелизумаба у детей и подростков в возрасте <18 лет не проводилось.

Пациенты пожилого возраста. Исследований фармакокинетики окрелизумаба у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не проводилось.

Иммуногенность. В ходе клинических исследований как при РРС, так и при ППРС проводили тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТТ) в нескольких временных точках (перед первым введением и каждые 6 мес. в течение всего исследования). Из 1311 пациентов, получавших лечение окрелизумабом, положительный результат анализа на АТТ отмечался у 12 пациентов (~ 1%), из которых у 2 пациентов положительный результат анализа отмечался на нейтрализующие антитела. Оценить влияние возникших во время лечения АТТ на профиль безопасности и эффективности терапии не представляется возможным из-за низкой частоты встречаемости АТТ к препарату окрелизумаб.

Противопоказания к применению. Среди противопоказаний указаны гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата, активный гепатит В, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата окрелизумаб у детей и подростков <18 лет не изучались), а также жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении окрелизумаба в анамнезе.

СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ И ПЛАН УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ

Рекомендуемая доза препарата окрелизумаб составляет 600 мг каждые 6 мес. в виде в/в инфузии. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в введений: во время первой капельницы вводят 300 мг препарата, затем через 2 нед. вводят еще 300 мг препарата. Далее все последующие дозы препарата вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. Первую из последующих доз препарата следует проводить через 6 мес. после 1-й начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением лекарства должен составлять 5 мес.

Введение препарата следует проводить в/в капельно через отдельный катетер с фильтром, под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций (например, серьезные инфузионные реакции). Необходимо наблюдать за пациентом в течение по меньшей мере 1 ч после завершения инфузии на предмет развития нежелательных явлений. Перед каждым введением окрелизумаба следует проводить премедикацию приблизительно за 30 мин – метилпреднизолоном (или эквивалентным лекарственным препаратом) в дозе 1000 мг в/в для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций. С целью дальнейшего снижения частоты и тяжести побочных реакций рекомендуется при необходимости применять антигистаминные препараты (например, дифенгидрамин) или антипиретики (например, ацетаминофен/парацетамол) приблизительно за 30–60 мин перед каждым введением препарата.

При одновременном применении препарата окрелизумаб и глюкокортикостероидов (или других препаратов для иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии) необходимо учитывать риск развития аддитивного эффекта в отношении иммунной системы, что увеличивает риск иммуносупрессии. Таким образом, при переводе пациента с терапии препаратами, обладающими пролонгированным действием на иммунную систему (даклизумаб, финголимод, натализумаб, терифлуномид или митоксантрон), на терапию препаратом окрелизумаб необходимо учитывать длительность и механизм действия данных препаратов из-за возможности развития нежелательных реакций.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациента А. в 23-летнем возрасте (2014 г.) появилась слабость в левых конечностях, снижение зрения, дизартрия и шаткость при ходьбе. Обратился к неврологу, проведено обследование, впервые по данным МРТ головного мозга (ГМ) выявлены множественные очаговые изменения в белом веществе, проведена пульс-терапия (метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно № 5) с положительным эффектом. Через полгода выполнено контрольное МРТ-исследование ГМ (май 2015 г.) – отмечено появление нового очага, без признаков активности заболевания. Пациенту назначена терапия 1 линии ПИТРС. С ноября 2015 г. начат прием интерферона бета-1b 250 мкг п/к через день, переносимость лечения удовлетворительная. В декабре 2015 г. обратился к офтальмологу по поводу снижения остроты зрения слева. Проведена пульс-терапия солумедролом 1000 мг № 3 с регрессом жалоб. В апреле 2016 г. отметил ухудшение ходьбы, по данным МРТ ГМ от 22.04.2016: появление 2 новых очагов в лобной и теменной долях до 8 мм, один из них накапливает контрастное вещество, проведена пульс-терапия.

МРТ ГМ от 25.12.2016: в сравнении с МР-данными от 22.04.2016. отмечается появление единичного нового очага в затылочной доле справа, единичного очага в теменной доле слева, паравентрикулярно заднему рог бокового желудочка, увеличение области повреждения передних отделов мозолистого тела и паравентрикулярной зоны боковых желудочков слева. Отмечается накопление парамагнетика новым паравентрикулярным очагом в теменной доле слева. Проведена пульс-терапия солумедролом 1000 мг № 5 – с частичным регрессом симптомов (сохранялась слабость в ногах, нарушение походки). С 09.01.2017 остро развилось головокружение, нечеткость речи, нарастание слабости в левых конечностях. Вновь проведена терапия солумедролом 1000 мг в/в капельно № 5 – с неполным восстановлением. В связи с сохраняющимися жалобами и ухудшением состояния выполнено повторное МРТ ГМ (по сравнению с месячными данными) – отмечается резкое увеличение размеров очага в проекции правой средней ножки мозжечка, с признаками накопления контрастного вещества в нем. В связи с продолжающейся активностью заболевания и прогрессирующим ухудшением состояния пациенту

изменена иммуномодулирующая терапия с бета интерферона-1b на финголимод с февраля 2017 г. Однако в августе нарастает слабость в ногах, шаткость при ходьбе, пациент госпитализируется. По данным МРТ ГМ при контрастном усилении в веществе левых теменной и височных долей визуализируются два очага патологического контрастирования (неоднородный, диффузный тип). В спинном мозге (СМ) на шейном уровне активных очагов не обнаружено. В стационаре пациенту проводится терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 7000 мг с медленным неполным восстановлением около 2 мес. Во время данного обострения уровень инвалидизации по шкале EDSS увеличился с 3,0 баллов до 6,0, после терапии пациент постепенно перестал пользоваться двухсторонней поддержкой (EDSS -5,0). В связи с развитием инвалидизирующего обострения решением врачебной комиссии (ВК) с января 2018 г. была назначена терапия натализумабом 300 мг, в/в инфузии ежемесячно (анализ крови на антитела к вирусу JC – положительно (2,37)).

Через 4 мес. от начала моноклональной терапии у пациента вновь развивается обострение РС (онемение в левых конечностях, нарастание шаткости походки, координаторных нарушений, уменьшение дистанции ходьбы). На МРТ ГМ отмечается появление новых очагов демиелинизации в юстакортикальных отделах правой лобной и правой теменной долей, увеличение в размерах некоторых очагов левой теменной доли. При в/в контрастном усилении в веществе левой теменно-височной области, левой лобной доли визуализируются очаги патологического усиления МР-сигнала (диффузный тип контрастирования). МРТ шейного отдела СМ без признаков активности. Проведена терапия метилпреднизолоном (суммарная доза 10 г) в неврологическом стационаре в связи с нарастанием симптомов (появились болезненные судороги в правых конечностях, правой половине лица, усилилась неустойчивость и шаткость при ходьбе). В неврологическом статусе при выписке EDSS 5,5.

В связи с неэффективностью терапии препаратом натализумаб решением ВК пациенту назначена терапия окрелизумабом при отсутствии противопоказаний после проведенного обследования. В ноябре выполнены первые инфузии препарата окрелизумаб 300 мг. В мае 2020 г. пациенту проведено 4 курса в/в инфузий окрелизумаба. Переносимость лечения удовлетворительная, нежелательных явлений, в т. ч. инфузионных реакций, не было.

Новых жалоб пациент не предъявляет, обострений РС нет, состояние стабильное, в неврологическом статусе и по данным МРТ ГМ и СМ признаков активности или прогрессирования заболевания не выявлено. Пациент отмечает значительное улучшение качества своей жизни (нет ухудшений, нет госпитализаций, не проводит гормонотерапию, редкие инфузии препарата).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе двух клинических исследований эффективности и безопасности окрелизумаба при рецидивирующих формах РС было показано, что данный препарат превосходит по своей эффективности стандартную терапию РС (интерферон бета-1a) в отношении уменьшения СЧО, замедления прогрессирования, уменьшения МР-признаков активности заболевания, а также позволяет у 48% пациентов достичь статуса NEDA. При этом препарат окрелизумаб обладает приемлемым профилем безопасности и удобством применения (в/в введение 1 раз в 6 мес.). Препарат окрелизумаб позволяет добиться замедления прогрессирования заболевания у пациентов с активным РС и улучшения их качества жизни. В нашем клиническом примере препарат доказал свою эффективность и безопасность применения. Возможно, более раннее начало терапии окрелизумабом у данного пациента помогло избежать множества обострений, приостановить процесс прогрессирования и нарастание инвалидизации. В настоящее время решение о назначении ПИТРС принимает 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 высокотехнологичных медицинских услуг (в настоящее время это «12 ВЗН») позволяет осуществлять закупки препаратов из средств федерального бюджета, что увеличивает доступность новых дорогостоящих препаратов для пациентов с РС.



Поступила / Received 14.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2020

Принята в печать / Accepted 18.06.2020

Список литературы

- Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2-2):92–106. doi: 10.17116/jnevro20171172292-106.
- Захарова М.Н. (ред.). *Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения*. М.: Медиа Менте; 2018. 240 с.
- Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, life-style and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25–36. doi: 10.1038/nrneuro.2016.187.
- Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.). *Рассеянный склероз*. М.: Реал Тайм; 2011. 528 с.
- Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1452. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444.
- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
- University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree B.A., Gourraud P.A., Oksenberg J.R., Bevan C., Crabtree-Hartman E., Gelfand J.M. et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499–510. doi: 10.1002/ana.24747.
- Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2008;28(1):29–45. doi: 10.1055/s-2007-1019124.
- Столяров И.Д., Бойко А.Н. (ред.). *Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты*. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2008. 320 с.
- Martin F., Chan A.C. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:467–496. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517.

11. Li R., Rezk A., Miyazaki Y., Hilgenberg E., Touil H., Shen P. et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med.* 2015;7(310):310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176.
12. Genain C.P., Cannella B., Hauser S.L., Raine C.S. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med.* 1999;5(2):170–175. doi: 10.1038/5532.
13. Storch M.K., Piddlesden S., Haltia M., Iivanainen M., Morgan P., Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol.* 1998;43(4):465–471. doi: 10.1002/ana.410430409.
14. 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 Pathol.* 2004;14(2):164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
15. Ireland S.J., Blazek M., Harp C.T., Greenberg B., Frohman E.M., Davis L.S., Monson N.L. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity.* 2012;45(5):400–414. doi: 10.3109/08916934.2012.665529.
16. Howell O.W., Reeves C.A., Nicholas R., Carassiti D., Radotra B., Gentleman S.M. et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2755–2771. doi: 10.1093/brain/awr182.
17. Klein C., Lammens A., Schäfer W., Georges G., Schwaiger M., Mössner E. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs.* 2013;5(1):22–33. doi: 10.4161/mabs.22771.
18. Bittner S., Ruck T., Wiendl H., Grauer O.M., Meuth S.G. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(1):51–66. doi: 10.1177/1756285616666741.
19. Klein C., Lammens A., Schäfer W., Georges G., Schwaiger M., Mössner E. et al. Response to: monoclonal antibodies targeting CD20. *MAbs.* 2013;5(3):337–338. doi: 10.4161/mabs.24108.
20. Genovese M.C., Kaine J.L., Lowenstein M.B., Del Giudice J., Baldassare A., Schechtman J. et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2652–2661. doi: 10.1002/art.23732.
21. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
22. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
23. Kappos L., De Stefano N., Freedman M.S., Cree B.A., Radue E.W., Sprenger T. et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(10):1297–1305. doi: 10.1177/1352458515616701.

References

1. Boyko A.N., Gusev E.I. Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(2–2):92–106. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171172292-106.
2. Zakharova M.N. (ed.). *Multiple sclerosis: issues of diagnosis and treatment.* Moscow: Media Mente; 2018. 240 p. (In Russ.)
3. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, life-style and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):25–36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187.
4. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. (ed.). *Multiple sclerosis.* Moscow: Real Time; 2011. 528 p. (In Russ.)
5. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–1452. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444.
6. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
7. University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree B.A., Gourraud P.A., Oksenberg J.R., Bevan C., Crabtree-Hartman E., Gelfand J.M. et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016;80(4):499–510. doi: 10.1002/ana.24747.
8. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2008;28(1):29–45. doi: 10.1055/s-2007-1019124.
9. Stolyarov I.D., Boyko A.N. (ed.). *Multiple Sclerosis: diagnostics, treatment, specialists.* St. Petersburg: ELBI-SPb.; 2008. 320 p. (In Russ.)
10. Martin F., Chan A.C. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:467–496. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517.
11. Li R., Rezk A., Miyazaki Y., Hilgenberg E., Touil H., Shen P. et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med.* 2015;7(310):310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176.
12. Genain C.P., Cannella B., Hauser S.L., Raine C.S. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med.* 1999;5(2):170–175. doi: 10.1038/5532.
13. Storch M.K., Piddlesden S., Haltia M., Iivanainen M., Morgan P., Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol.* 1998;43(4):465–471. doi: 10.1002/ana.410430409.
14. 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 Pathol.* 2004;14(2):164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
15. Ireland S.J., Blazek M., Harp C.T., Greenberg B., Frohman E.M., Davis L.S., Monson N.L. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity.* 2012;45(5):400–414. doi: 10.3109/08916934.2012.665529.
16. Howell O.W., Reeves C.A., Nicholas R., Carassiti D., Radotra B., Gentleman S.M. et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2755–2771. doi: 10.1093/brain/awr182.
17. Klein C., Lammens A., Schäfer W., Georges G., Schwaiger M., Mössner E. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs.* 2013;5(1):22–33. doi: 10.4161/mabs.22771.
18. Bittner S., Ruck T., Wiendl H., Grauer O.M., Meuth S.G. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(1):51–66. doi: 10.1177/1756285616666741.
19. Klein C., Lammens A., Schäfer W., Georges G., Schwaiger M., Mössner E. et al. Response to: monoclonal antibodies targeting CD20. *MAbs.* 2013;5(3):337–338. doi: 10.4161/mabs.24108.
20. Genovese M.C., Kaine J.L., Lowenstein M.B., Del Giudice J., Baldassare A., Schechtman J. et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2652–2661. doi: 10.1002/art.23732.
21. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
22. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
23. Kappos L., De Stefano N., Freedman M.S., Cree B.A., Radue E.W., Sprenger T. et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(10):1297–1305. doi: 10.1177/1352458515616701.

Информация об авторе:

Лаш Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент, 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: lashn@mail.ru

Information about the author:

Natalia Yu. Lashch, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, 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, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lashn@mail.ru

Лечение цервикогенной головной боли с применением многокомпонентного биорегуляционного препарата

Д.Х. Хайбуллина✉, ORCID: 0000-0001-6883-7649, e-mail: dina.khaibullina@mail.ru

Ю.Н. Максимов, ORCID: 0000-0002-1430-9741, e-mail: yuri_maximov@mail.ru

Ф.И. Девликамова, ORCID: 0000-0003-4411-7051, e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Б.Э. Губеев, ORCID: 0000-0002-7072-7729, e-mail: bulat.g@list.ru

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Введение. Цервикогенная головная боль (ЦГБ), по данным разных авторов, встречается от 2,5 до 70% в популяции. Диагностические критерии описаны в Международной классификации головной боли 3-го пересмотра. ЦГБ представляет собой неоднородную группу головных болей, в основе которой лежат функциональные и органические изменения различных анатомических структур шейного отдела позвоночника. На сегодняшний день клинические рекомендации по лечению пациентов с ЦГБ отсутствуют.

Целью данного клинического исследования явилось изучение эффективности применения препарата Траумель® С в лечении цервикогенной головной боли.

Материалы и методы. Было обследовано 60 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, которые были разделены на 3 группы. Пациенты всех групп получали комбинированную терапию в разных сочетаниях. Во 2-й и 3-й группах Траумель® С применялся при проведении локальной инъекционной терапии. Пациенты 2-й группы дополнительно получали Траумель® С в форме таблеток для рассасывания. В качестве инструментов оценки применяли визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), шкалу оценки вертебронеурологической симптоматики, частоту рецидивов ЦГБ в течение 1 года.

Результаты. Наибольшая эффективность лечения наблюдалась у пациентов 2-й группы. Это выражалось в лучшей динамике болевого синдрома и в конечном результате. Частота рецидивов ЦГБ в течение года у пациентов, получавших Траумель® С, была существенно ниже.

Выводы. Включение Траумель® С в комбинированную терапию ЦГБ повышает эффективность лечения, способствует снижению выраженности болевого синдрома, ускоряет появление положительного терапевтического эффекта, способствует уменьшению степени выраженности вертебронеурологической симптоматики, снижает частоту рецидивирования.

Ключевые слова: цервикогенная головная боль, лечение, Траумель® С (Tr-14), шейный отдел позвоночника, локальная инъекционная терапия, миофасциальный болевой синдром, триггерные зоны

Для цитирования: Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Девликамова Ф.И., Губеев Б.Э. Лечение цервикогенной головной боли с применением многокомпонентного биорегуляционного препарата. *Медицинский совет.* 2020;(8):95–101. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-95-101.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of cervicogenic headache with application of multicomponent bioregulation drug

Dina Kh. Khaibullina✉, ORCID: 0000-0001-6883-7649, e-mail: dina.khaibullina@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, ORCID: 0000-0002-1430-9741, e-mail: yuri_maximov@mail.ru

Farida I. Devlikamova, ORCID: 0000-0003-4411-7051, e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Bulat Eh. Gubeev, ORCID: 0000-0002-7072-7729, e-mail: bulat.g@list.ru

Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. According to the data of various authors Cervicogenic headache (CH) is met in 2.5 to 70% of population. Diagnostic criteria are described at The International classification of headache (3d revision). CH represents a heterogeneous group of headaches based on functional and organic changes of various anatomical structures of the cervical spine. There are no clinical recommendations for the treatment of patients with CH to date.

The purpose of this clinical study is the assessment of the effectiveness of use of Traumeel® S in cervicogenic headache treatment.

Materials and methods. 60 patients at the age from 18 to 45, divided into 3 groups were examined. Therapy in various combinations was applied to these patients of all the groups. The 2nd and the 3d groups were treated with the Traumeel® S local injection therapy. The patients of the 4th group were additionally given Traumeel® S in sublingual pill form. The visually analogue scale (VAS), the grading scale of the vertebral neurological symptoms, relapse rate of the CH during a year were applied.

Results. The most effective treatment was observed in the 2nd group patients. This was manifested in Better dynamics of pain syndrome and the final result. The CH relapse rate during the year of patients treated with Traumeel® S was significantly lower.

Conclusions. Traumeel® S inclusion into combined therapy of CH increases the effectiveness of treatment, helps reduce severity of pain, accelerate the appearance of positive therapeutic effect, operates to reduce severity of vertebral neurological symptoms, reduces frequency of recurrence.

Keywords: cervicogenic headache, treatment, Traumeel® S (Tr-14), cervical spine, local injection therapy, myofascial pain syndrome, trigger zones

For citation: Khaibullina D.Kh., Maksimov Yu.N., Devlikamova F.I., Gubeev B.E. Treatment of cervicogenic headache with application of multicomponent bioregulation drug. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(8):95–101. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-95-101.

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

ВВЕДЕНИЕ

Головные боли, обусловленные патологией шейного отдела позвоночника, цервикогенные головные боли, согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3), относятся к группе вторичных головных болей: «11.2 Головная боль, связанная с патологией в области шеи» [1]. Первое упоминание о цервикогенной головной боли относится к 1925 г., когда J.A. Barre описал заболевание под названием «Задний шейный симпатический синдром». Его ученик Y.C. Lieou в 1928 г. защитил диссертацию на одноименную тему. Клинико-рентгенологическая картина заболевания впервые была описана M. Bartehe-Rochaix в 1949 г. в монографии «Шейная мигрень». Термин «цервикогенная головная боль» (ЦГБ) был введен в практику в 1983 г. A. Sjaastad et al. [2]. В Международную классификацию головных болей ЦГБ включена в 1988 г. в раздел «Вторичные головные боли».

По данным разных авторов, частота встречаемости ЦГБ колеблется от 2,5 до 70% в популяции [3, 4]. N. Nilsson сообщает, что 70% пациентов с болью в шее одновременно испытывают головную боль, при этом только в 18% случаев в качестве причины головной боли называется патология шейного отдела позвоночника [5]. N. Bogdak у 15–20% пациентов, имеющих хроническую головную боль, указывал на ее цервикогенный характер [6].

Диагностическими критериями ЦГБ, согласно МКГБ-3, являются:

- A.** Боль, исходящая из области шеи и ощущаемая в одной или нескольких зонах головы и/или лица, отвечающая критериям C и D.
- B.** Клинические, лабораторные и/или нейровизуализационные признаки нарушения или повреждения в области шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которые являются достоверной или возможной причиной головной боли.
- C.** Причинная связь головной боли с патологией шейной области основывается по меньшей мере на одном из следующих симптомов:
 - 1) *клинические признаки подтверждают, что источник боли располагается в области шеи*
 - 2) *прекращение боли после диагностической блокады структур шеи или нервных образований (при адекватном сравнительном исследовании с плацебо).*
- D.** Головная боль прекращается в течение 3 месяцев после успешного лечения нарушения или повреждения, вызвавшего болевой синдром.

В МКБ-10 цервикогенная головная боль не выделена в отдельную рубрику и в большинстве случаев кодируется как «Шейно-черепной синдром», имеющий код M53.0.

Таким образом, ЦГБ – это боль, имеющая одностороннюю локализацию в шейно-затылочной области, с возможной иррадиацией в лобно-височную и орбитальную области с гомолатеральной стороны. Боль может носить вегетативную окраску с появлением симптомов фото- и фонофобии, слезотечения, что ошибочно может

быть принято за проявление мигрени. Характерным для ЦГБ является тот факт, что определенные движения в шейном отделе позвоночника приводят к резкому усилению болевого синдрома. Напротив, после выполнения конкретных разминочных движений в шее боль может уменьшиться. С нашей точки зрения, ЦГБ – неоднородная по своей сути группа головных болей, в основе которой лежат функциональные и органические изменения различных анатомических структур шейного отдела позвоночника: суставы, связки, фасции, мышцы, нервы [7, 8].

На сегодняшний день клинические рекомендации по лечению пациентов с ЦГБ отсутствуют. Принципы лечения пациентов с ЦГБ базируются на рекомендациях отдельных экспертов и результатах клинических исследований [9, 10]. Все имеющиеся рекомендации включают в себя лекарственную и нелекарственную терапию, малоинвазивные методы, а при их неэффективности – хирургическое лечение [11–14]. Наиболее результативной считается комбинированная терапия. В фармакотерапии используются препараты таких групп, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты. Немедикаментозная терапия включает в себя лечебную гимнастику, массаж, мануальную терапию, рефлексотерапию, кинезиотейпирование. Эффективность немедикаментозной терапии доказана исследованиями во многих странах [15–18].

Целью данного ретроспективного наблюдательного исследования явилось изучение эффективности применения препарата Траумель® С (Тг-14) в лечении цервикогенной головной боли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 60 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $32,5 \pm 2,2$ года) в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения в исследование: наличие у пациента диагностированной цервикогенной головной боли (согласно критериям МКГБ-3); согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: другие виды головной боли, изолированная боль в шее, беременность и период лактации, лихорадочное состояние, а также наличие в анамнезе заболеваний крови, нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, онкологических заболеваний. Всем пациентам было проведено клиническое неврологическое и нейроортопедическое обследование. В качестве дополнительного метода обследования всем пациентам была проведена рентгенография шейного отдела позвоночника в стандартных проекциях и с функциональными пробами. При наличии показаний части пациентов были проведены мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография головного мозга и шейного отдела позвоночника, транс- и экстракраниальное дуплексное сканирование по общепринятым методикам.

● **Таблица.** Схемы терапии по группам

● **Table.** Therapy schemes by group

	НПВС	Миорелаксанты	Мануальная терапия	Массаж	Траумель С
1 группа	+	+	+	+	-
2 группа	+	+	+	+	+ (ЛИТ + табл.)
3 группа	-	-	+	-	+ (ЛИТ)

В соответствии с поставленной целью пациенты были поделены на 3 группы по 20 человек, сопоставимых по возрасту, полу, клиническим проявлениям, течению и длительности заболевания. Пациенты всех групп получали комбинированную терапию, но в разных сочетаниях. Схемы терапии представлены в *табл.*

Препарат Траумель® С использовался для лечения пациентов как 2-й, так и 3-й группы, но в различных вариантах. В обеих группах Траумель® С в форме раствора для внутримышечных инъекций применялся при проведении локальной инъекционной терапии (ЛИТ) в дозе 2,2 мл на одну процедуру. Курс ЛИТ состоял из 5 процедур. Пациенты 2-й группы дополнительно получали Траумель® С в форме таблеток для рассасывания в дни, свободные от ЛИТ, в дозе 3 табл/сут в течение 1 месяца. Эффективность лечения оценивалась на 3, 7, 14-й дни и через 1 месяц от начала терапии. В качестве инструментов оценки применяли визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), шкалу оценки вертеброневрологической симптоматики [19]. Кроме того, оценивалась частота рецидивов ЦГБ в течение 1 года, а именно через 3, 6 и 12 месяцев после окончания курса лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значимую роль в патогенезе и клинических проявлениях ЦГБ играют патофизиомеханические изменения, которые наблюдаются преимущественно в верхнешейном отделе позвоночника (позвоночно-двигательные сегменты C₀-C_I-C_{II}) в форме функционального блокирования суставов, а также укорочения и нейродистрофических изменений мышц, в том числе миофасциальных триггерных зон (МФТЗ), в регионе шеи. Активные МФТЗ располагались в субокципитальных мышцах, преимущественно в нижней косой и прямых мышцах головы, с гомолатеральной стороны по отношению к локализации боли. У части пациентов МФТЗ были выявлены в грудино-ключично-сосцевидной мышце, ременной мышце головы и нисходящей порции трапециевидной мышцы. В совокупности описанные изменения составляли вертеброневрологическую симптоматику.

Схемы лечения ЦГБ должны в себя включать как фармакологические, так и физические методы, направленные на решение основных задач: купирование болевого синдрома, устранение патофизиомеханических изменений в структурах опорно-двигательного аппарата и инактивацию миофасциальных триггерных зон.

Наиболее эффективным способом лечения неспецифической боли является применение НПВП. Для лече-

ния наших пациентов мы использовали комбинацию НПВП в комбинации с миорелаксантом. Выбор НПВП¹ определялся соотношением анальгетического и противовоспалительного эффекта с профилем безопасности. Для усиления терапевтического эффекта и снижения дозировки и длительности курса НПВП одновременно назначался препарат из группы миорелаксантов. С учетом возраста пациентов (активный трудоспособный возраст) был выбран миорелаксант с отсутствием седативного эффекта [20]².

Скорость и эффективность противоболевой терапии зависит от формы введения препарата. В комплексной терапии ЦГБ нами применялся метод локальной инъекционной терапии миофасциальных триггерных зон. Использование ЛИТ преследовало несколько целей: борьба с болью, купирование локального асептического воспаления, инактивация МФТЗ, стимуляция репаративных процессов в триггерной зоне. Перед проведением процедуры все пациенты были информированы о целесообразности ее проведения, ожидаемом терапевтическом эффекте, рисках возможных осложнений, что было подтверждено письменным согласием. В качестве лекарственного препарата при проведении ЛИТ использовался раствор многокомпонентного препарата Траумель® С. Данный препарат обладает модулирующим воздействием на медиаторы воспаления без подавления циклооксигеназы-2, что выгодно отличает его от НПВП, существенно повышая профиль безопасности терапии при сохранении ее эффективности. Медицина биорегуляционных систем [21, 22] на основе общей модели нарушений, лежащих в основе патологического процесса, объясняет целесообразность их коррекции с помощью многокомпонентных препаратов, эффект которых значительно превышает изолированное действие каждого отдельно взятого компонента за счет взаимных синергий. Доказательством являются результаты клинических исследований препарата Траумель® С, отвечавших требованиям доказательной медицины, а также в эксперименте с использованием современных методов секвенирования РНК на уровне единичных молекул [23]. Важным моментом является отсутствие противопоказаний, связанных с коморбидными состояниями, к назначению препарата Траумель® С.

За одну процедуру введение препарата осуществлялось в 2–3 активных МФТЗ, при этом суммарный объем

¹ НПВП ацеклофенак по 100 мг 2 раза в сутки, курсом 7 дней.

² Миорелаксант толперизон назначался в соответствии с инструкцией по применению в таблетированной форме с титрованием дозы от 150 до 450 мг/сут.

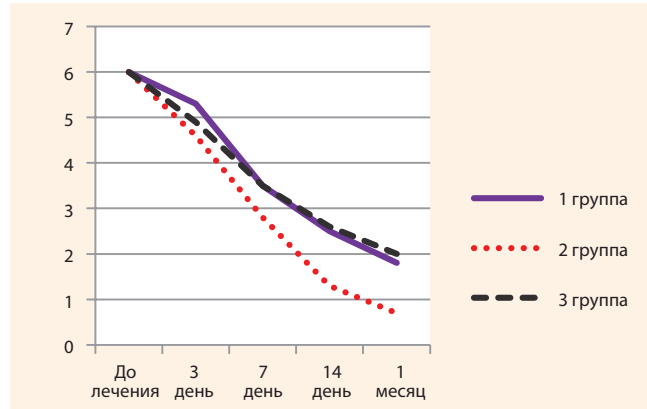
вводимого раствора составлял рекомендуемую производителем дозу 2,2 мл. Процедуры проводились с интервалом 3–5 дней, в зависимости от клинических проявлений и степени их выраженности. Курс состоял из 5 процедур. Одновременно Траумель® С назначался пациентам 2-й группы в форме таблеток для рассасывания, в дозировке по 1 таблетке 3 раза в день за 15 минут до еды. В дни проведения ЛИТ Траумель® С в таблетках пациентами не применялся. Общий курс лечения препаратом Траумель® С у пациентов 2-й группы составил 1 месяц.

Сочетание медикаментозных и физических методов лечения позволяет эффективно уменьшить симптомы ЦГБ и лекарственную нагрузку как в момент обострения, так и в долгосрочной перспективе. Из нефармакологических методов в комплексном лечении больных ЦГБ, согласно современным рекомендациям [24], нами были использованы мобилизационные и релаксационные техники мануальной терапии, массаж. Высокая эффективность этих методов была показана в ряде клинических исследований [25, 26]. Продолжительность курса лечения составляла от 2–3 до 10–12 сеансов в зависимости от показаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Под наблюдением находилось 60 пациентов (45 женщин и 15 мужчин в возрасте 18–45 лет), с верифицированным диагнозом ЦГБ и стажем заболевания от 6 месяцев до 10 лет (средняя длительность заболевания $4,3 \pm 2,5$ года). До начала лечения выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ у всех пациентов варьировала от 57 до 65 мм, существенных различий у пациентов разных групп не наблюдалось (рис. 1). В процессе лечения регресс болевого синдрома был самый выраженный у пациентов 2-й группы. Это подтверждалось как итоговой эффективностью лечения (через 1 месяц от начала лечения), так и этапными показателями на сроках 3, 7 и 14-й день от начала лечения. У пациентов этой группы наблюдалось как самое раннее начало регрессирования болевого синдрома, так и наименьшая степень его выраженности к исходу лечения. По оценке пациентов данной группы,

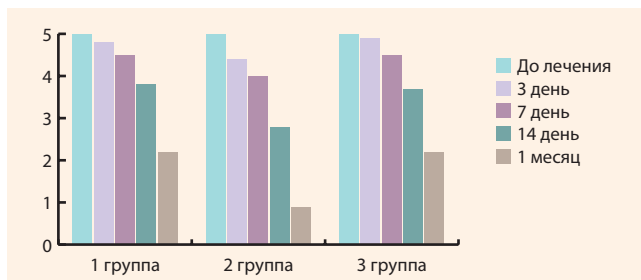
● **Рисунок 1.** Оценка выраженности болевого синдрома по ВАШ
● **Figure 1.** Evaluation of the severity of the pain syndrome by VAS



в конце лечения болевой синдром составил менее 10 мм по ВАШ, что позволяет говорить об эффективности проведенного лечения и купировании болевого синдрома [27]. Существенных различий в динамике болевого синдрома у пациентов 1-й и 3-й групп не наблюдалось. Болевой синдром на 3-й день от начала лечения был незначительно меньше у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й группой, причем обе они уступали 2-й группе. Начиная с 7-го дня лечения, показатели болевого синдрома по ВАШ у пациентов 1-й и 3-й групп были практически одинаковыми, составив к концу 1-го месяца около 20 мм. Уменьшение показателей ВАШ в 3 раза по сравнению с исходными данными также указывало на эффективность проведенного лечения, но итоговый показатель на уровне 20 мм не позволял говорить о купировании болевого синдрома (ВАШ > 10 мм) и в 2 раза превышал итоговые результаты 2-й группы.

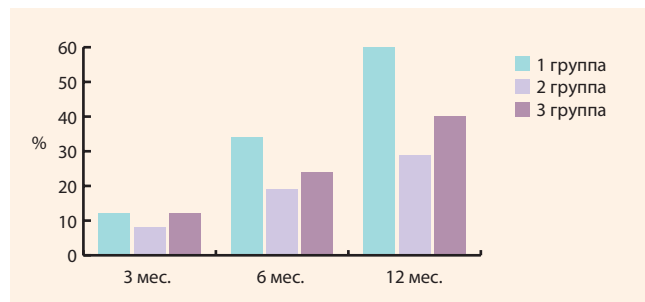
Для объективизации состояния пациентов была использована шкала оценки вертебрoneврологической симптоматики (рис. 2). Наиболее выраженный эффект от лечения отмечался у пациентов 2-й группы начиная с 3-го дня, достигнув максимума к концу терапии. Показатели у пациентов 1-й и 3-й групп были практически идентичными, отставая от показателей 2-й группы к концу лечения в 2 раза.

● **Рисунок 2.** Оценка вертебрoneврологической симптоматики (в баллах)
● **Figure 2.** Assessment of verteboneurological symptomatology (in points)



Частота рецидивов ЦГБ у всех пациентов отслеживалась на протяжении 1 года после окончания лечения (рис. 3). В течение первых 3 месяцев рецидивы ЦГБ наблюдались у 3 (15%) пациентов из 1-й и 3-й групп и у 2 (10%) человек из 2-й группы. За 6-месячный период после окончания лечения с повторными жалобами на ЦГБ обратились 7 (35%) человек из 1-й группы, 4 (20%) пациента из 2-й группы и 5 (25%) – из 3-й группы. К окончанию 1-го года после проведенного лечения рецидивы ЦГБ отмечались у 12 (60%) пациентов 1-й группы, у 8 (40%) – 3-й группы и 6 (30%) человек из 2-й группы. Таким образом, катамнестическое наблюдение на глубину 1 года показало видимое преимущество схемы, использованной в лечении пациентов 2-й группы, по сравнению со схемами, примененными у пациентов 1-й и 3-й групп. Результаты лечения пациентов 3-й группы также превосходили результаты 1-й группы.

● **Рисунок 3.** Частота рецидивов в течение года после курса лечения
 ● **Figure 3.** Frequency of relapse during the year after treatment



Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод об эффективности применения препарата Траумель® С не только в лечении острого процесса, но и с целью снижения частоты рецидивов ЦГБ, так как, помимо противовоспалительного, он также обладает стимулирующим репаративные процессы эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для эффективного лечения ЦГБ необходимо четкое выполнение алгоритма диагностических и терапевтических действий. Диагноз ЦГБ должен выставляться соглас-

но критериям МКГБ-3. После верификации диагноза первоочередной задачей является борьба с болью, которая должна проводиться как можно быстрее и с максимальной безопасностью для пациента. Помимо использования традиционных схем лечения ноцицептивной боли (НПВП, миорелаксанты, физические методы лечения), целесообразно назначать с первых дней лечения препараты биорегуляционной медицины, а именно многокомпонентный препарат Траумель® С, включение которого в комбинированную терапию ЦГБ повышает эффективность лечения. Траумель® С способствует снижению выраженности болевого синдрома, ускоряет появление положительного терапевтического эффекта, способствует уменьшению степени выраженности вертеброневрологической симптоматики, снижает частоту рецидивирования ЦГБ.

Применение инъекционной формы Траумель® С для проведения ЛИТ на первом этапе борьбы с болью позволяет получить значительную положительную динамику, обусловленную не только локальным, но и системным действием на организм. Одновременное назначение препарата Траумель® С в таблетированной форме потенцирует и пролонгирует терапевтический эффект.

Поступила / Received 19.03.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2020
 Принята в печать / Accepted 12.05.2020

Список литературы

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Sjaastad O., Saunte C., Hovdahl H., Breivik H., Grønbaek E. «Cervicogenic» headache. An hypothesis. *Cephalalgia*. 1983;3(4):249–256. doi: 10.1046/j.1468-2982.1983.0304249.x.
- Шнайдер Н.А., Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(6). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22811>.
- Тарасова С.В., Амелин А.В., Скоромец А.А. Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Казанский медицинский журнал*. 2008;89(4):427–431. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/title_about_new.asp?id=7594.
- Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20–59 year-old. *Spine*. 1995;20(17):1884–1888. doi: 10.1097/00007632-199509000-00008.
- Bogduk N. The Neck and Headaches. *Neural Clin*. 2014;32(2):471–487. doi: 10.1016/j.ncl.2013.11.005.
- Fejer R., Kyvik K., Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic review of literature. *Eur Spine J*. 2006;15(6):834–848. doi: 10.1007/s00586-004-0864-4.
- Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Губеев Б.Э. Цервикокраниалгия: множество причин, одна проблема. *РМЖ*. 2019;27(9):4–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoyn_sindrom/Cervikokranialgiya_mnoghestvo_prichin_odna_problema/.
- Toward Optimized Practice (TOP) Headache Working Group. *Primary care management of headache in adults*. 2nd ed. Edmonton AB: Toward Optimized Practice; 2016. Available at: <http://www.topalbertadoctors.org/crgs/10065>.
- Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014;66(12):803–811. doi: 10.1002/iub.1334.
- Zronek M., Sanker H., Newcomb J., Donaldson M. The influence of home exercise programs for patients with non-specific or specific neck pain: a systematic review of the literature. *J Man Manip Ther*. 2016;24(2):62–73. doi: 10.1179/2042618613Y.00000000047.
- Page P. Cervicogenic headaches: an evidence-led approach to clinical management. *Int J Sports Phys Ther*. 2011;6(3):254–266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3201065/>.
- Jensen S. Neck related causes of headache. *Aust Fam Physician*. 2005;34(8):635–639. Available at: <https://www.racgp.org.au/afpbackissues/2005/200508/200508jensen.pdf>.
- Biondi D.M. Cervicogenic headache: a review of diagnostic and treatment strategies. *J Am Osteopath Assoc*. 2005;105(4 Suppl 2):165–225. Available at: <https://jaoa.org/article.aspx?articleid=2093083>.
- Gross A.R., Paquin J.P., Dupont G., Lanchette S., Lalonde P., Cristie T. et al.; Cervical Overview Group. Exercises for mechanical neck disorders: a Cochrane review update. *Man Ther*. 2016;24:25–45. doi: 10.1016/j.math.2016.04.005.
- Сергеев А.В. Цервикогенная головная боль и цервикогенный фактор при первичных головных болях: противоречия в диагностике и терапии. *РМЖ*. 2017;(24):1785–1788. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoyn_sindrom/Cervikogennaya_golovnaya_boly_i_cervikogennyy_faktor_pri_pervichnyh_golovnyh_bolyah_protivorechiya_v_diagnostike_i_terapii/.
- Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В., Смулевич А.Б., Андриященко А.В., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4–9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9.
- Губеев Б.Э., Хайбуллина Д.Х., Девликамова Ф.И., Максимов Ю.Н. Кинезиотейпирование в практике врача-невролога. *Мануальная терапия*. 2019;(1):79–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39227372>.
- Белова А.Н. *Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии*. М.; 2004. 434 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19534546>.
- Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Губеев Б.Э. Исследование седативных эффектов однократной дозы толперизона гидрохлорида путем введения в миофасциальную триггерную зону. *Российский журнал боли*. 2018;(2):107–108. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/56%2018.pdf>.

21. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Наумов А.В., Зоткин Е.Г. Возможности комплексных биорегуляторных препаратов в лечении заболеваний костно-мышечной системы. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(8):24–31. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-24-31.
22. Goldman A.W., Burmeister Y., Cesnulevicius K., Herbert M., Kane M., Lescheid D. et al. Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity? *Front Physiol*. 2015;6:225. doi: 10.3389/fphys.2015.00225.
23. Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Журавлева М.В., Зоткин Е.Г. От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® C *in vitro* и *in vivo*. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):56–60. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-6-16-20.
24. Стайнер Т.Дж., Пемелера К., Йенсен Р., Валаде Д., Сави Л., Лайнец М.Дж.А. и др. *Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике*. М.: ОГТИ.ПП.; 2010. 56 с. Режим доступа: <https://painrussia.ru/upload/iblock/46f/46fa1e93c1820edb8d6ceb858cd513c9.pdf>.
25. Jull G., Trott P., Potter H., Zito G., Niere K., Shirley D. et al. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine*. 2002;27(17):1835–1843. doi: 10.1097/00007632-200209010-00004.
26. Racicki S., Gerwin S., Diclaudio S., Reinmann S., Donaldson M. Conservative physical therapy management for the treatment of cervicogenic headache: a systematic review. *J Man Manip Ther*. 2013;21(2):113–124. doi: 10.1179/2042618612Y.0000000025.
27. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин 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.

References

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
2. Sjaastad O., Saunte C., Hovdahl H., Breivik H., Grønbaek E. «Cervicogenic» headache. An hypothesis. *Cephalgia*. 1983;3(4):249–256. doi: 10.1046/j.1468-2982.1983.0304249.x.
3. Schneider N.A., Kondratiev A.V., Schneider N.A., Shulmin A.V. Epidemiology of headaches. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2015;(6). (In Russ.) Available at: <http://science-education.ru/en/article/view?id=22811>.
4. Tarasova S.V., Amelin A.V., Skoromets A.A. The prevalence and detection of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal*. 2008;89(4):427–431. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/title_about_new.asp?id=7594.
5. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20–59 year-old. *Spine*. 1995;20(17):1884–1888. doi: 10.1097/00007632-199509000-00008.
6. Bogduk N. The Neck and Headaches. *Neurol Clin*. 2014;32(2):471–487. doi: 10.1016/j.ncl.2013.11.005.
7. Fejer R., Kyvik K., Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic review of literature. *Eur Spine J*. 2006;15(6):834–848. doi: 10.1007/s00586-004-0864-4.
8. Devlikamova F.I., Khaibullina D.Kh., Maximov Yu.N., Gubeyev B.E. Cervicocranialgia: a multitude of reasons, but only one issue. *RMZH = RMJ*. 2019;27(9):4–10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoi_sindrom/Cervikocranialgiya_mnoghestvo_prichin_odna_problema.
9. Toward Optimized Practice (TOP) Headache Working Group. *Primary care management of headache in adults*. 2nd ed. Edmonton AB: Toward Optimized Practice; 2016. Available from: <http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/10065>.
10. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014;66(12):803–811. doi: 10.1002/iub.1334.
11. Zronek M., Sanker H., Newcomb J., Donaldson M. The influence of home exercise programs for patients with non-specific or specific neck pain: a systematic review of the literature. *J Man Manip Ther*. 2016;24(2):62–73. doi: 10.1179/2042618613Y.0000000047.
12. Page P. Cervicogenic headaches: an evidence-led approach to clinical management. *Int J Sports Phys Ther*. 2011;6(3):254–266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3201065/>.
13. Jensen S. Neck related causes of headache. *Aust Fam Physician*. 2005;34(8):635–639. Available at: <https://www.racgp.org.au/afpbkissues/2005/200508/200508jensen.pdf>.
14. Biondi D.M. Cervicogenic headache: a review of diagnostic and treatment strategies. *J Am Osteopath Assoc*. 2005;105(4 Suppl 2):16S–22S. Available at: <https://jaao.org/article.aspx?articleid=2093083>.
15. Gross A.R., Paquin J.P., Dupont G., Lanchette S., Lalonde P., Cristie T. et al.; Cervical Overview Group. Exercises for mechanical neck disorders: a Cochrane review update. *Man Ther*. 2016;24:25–45. doi: 10.1016/j.math.2016.04.005.
16. Sergeev A.V. Cervicogenic headache and cervicogenic factor in primary headaches: contradictions in diagnosis and therapy. *RMZH = RMJ*. 2017;(24):1785–1788. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoi_sindrom/Cervikogennaya_golovnaya_boly_i_cervikogen-nyy_faktor_pri_pervichnyh_golovnyh_bolyah_protivorechiya_v_diagnostike_i_terapii/.
17. Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R., Osipova V.V., Smulevich A.B., Andrushchenko A.V., Golovacheva A.A. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):4–9. (In Russ.) doi: 10.17116/nevro2017117214-9.
18. Gubeev B.E., Khaibullina D.H., Devlikamova F.I., Maximov Y.N. Kinesiotaping in neurologist's practice. *Manualnaya terapiya = The Manual Therapy Journal*. 2019;(1):79–85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39227372>.
19. Belova A.N. *Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery*. Moscow; 2004. 434 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19534546>.
20. Devlikamova F.I., Khaibullina D.H., Gubeev B.E. Research of sedative effects from a single dose injection of Tolperizon Hydrochloride into myofascial trigger zone. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russia magazine of pain*. 2018;(2):107–108. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/56%2018.pdf>.
21. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Naumov A.V., Zotkin E.G. Complex bio-regulatory drugs options in musculoskeletal diseases treatment. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2019;15(8):24–31. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-24-31.
22. Goldman A.W., Burmeister Y., Cesnulevicius K., Herbert M., Kane M., Lescheid D. et al. Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity? *Front Physiol*. 2015;6:225. doi: 10.3389/fphys.2015.00225.
23. Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Zuravleva M.V., Zotkin E.G. From empirical results of clinical effectiveness to the evidence of anti-inflammatory action of Traume® C *in vitro* and *in vivo*. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2020;16(6):56–60. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-6-16-20.
24. Steiner T.J., Paemeleire K., Jensen R., Valade D., Savi L., Lainez M.J.A. et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007;8(1):3–47. Available at: https://www.who.int/mental_health/neurology/who_ehf_aids_headache.pdf?ua=1.
25. Jull G., Trott P., Potter H., Zito G., Niere K., Shirley D. et al. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine*. 2002;27(17):1835–1843. doi: 10.1097/00007632-200209010-00004.
26. Racicki S., Gerwin S., Diclaudio S., Reinmann S., Donaldson M. Conservative physical therapy management for the treatment of cervicogenic headache: a systematic review. *J Man Manip Ther*. 2013;21(2):113–124. doi: 10.1179/2042618612Y.0000000025.
27. Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin 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.

Информация об авторах:

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; e-mail: dina.khaibullina@mail.ru

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; e-mail: yuri_maximov@mail.ru

Девликамова Фарида Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Губеев Булат Эдуардович, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; e-mail: bulat.g@list.ru

Information about the authors:

Dina Kh. Khaibullina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy, a branch of the 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; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: dina.khaibullina@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Kazan State Medical Academy, a branch of the 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; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: yuri_maximov@mail.ru

Farida I. Devlikamova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy, a branch of the 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; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Bulat Eh. Gubeev, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy, a branch of the 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; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: bulat.g@list.ru

Патогенетическая значимость применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6-α (тоцилизумаб) в терапии иммуновоспалительных заболеваний

В.И. Мазуров¹, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

И.Б. Беляева¹, ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

Р.Р. Самигуллина¹, ORCID: 0000-0002-6341-3334, e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

А.Л. Чудинов², ORCID: 0000-0002-7675-5683, e-mail: anton-chudinov@mail.ru

А.М. Дадалова¹, ORCID: 0000-0001-5656-2916, e-mail: dadalova-anna@mail.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Клиническая ревматологическая больница №25; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30

Резюме

В статье рассмотрено участие интерлейкина-6 (ИЛ6) в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний (ИБЗ). В спектре цитокинов, инициирующих прогрессирование ИБЗ, одну из центральных ролей играет ИЛ6. Биологическая активность ИЛ6 определяется его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, апоптоз и пролиферацию иммунокомпетентных клеток. К иммуновоспалительным эффектам ИЛ6 относят регуляцию острофазового ответа, дифференцировку иммунных клеток, переключение с врожденного на приобретенный тип иммунного ответа (активация Т-хелперных 17 (Th17) клеток и Т-фолликулярных Th-клеток, подавление образования Т-регуляторных клеток, синтез антител В-клетками), стимуляцию гемопоэза (созревание миелоидных предшественников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу), неоангиогенез, остеокластоопосредованное ремоделирование костной ткани. В настоящее время применение гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6-α (тоцилизумаб) является одним из наиболее перспективных направлений в лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, васкулитов крупных артерий – аортоартериита, темпорального артериита, ювенильного идиопатического артрита, синдрома макрофагальной активации и др. Применение тоцилизумаба включено в проект рекомендаций по лечению ИБЗ в условиях коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19), разработанных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России». Представленные данные международных и отечественных исследований, а также собственный клинический опыт дают основания полагать, что тоцилизумаб (Актимра) является высокоэффективным и безопасным генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) при лечении ИБЗ, его применение приводит к снижению клинико-иммунологической активности и способствует улучшению жизненного прогноза как при назначении в качестве ГИБП первой линии, так и при неэффективности других ГИБП и базисных противовоспалительных средств у этой категории пациентов.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, системные васкулиты, ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерная биологическая терапия, блокаторы рецептора к ИЛ6-α, тоцилизумаб, COVID-19

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р., Чудинов А.Л., Дадалова А.М. Патогенетическая значимость применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6-α (тоцилизумаб) в терапии иммуновоспалительных заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(8):102–112. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-102-112.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic significance of the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6-α receptor (tocilizumab) in the treatment of immuno-inflammatory diseases

Vadim I. Mazurov¹, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Irina B. Belyaeva¹, ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

Ruzana R. Samigullina¹, ORCID: 0000-0002-6341-3334, e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

Anton L. Chudinov², ORCID: 0000-0002-7675-5683, e-mail: anton-chudinov@mail.ru

Anna M. Dadalova¹, ORCID: 0000-0001-5656-2916, e-mail: dadalova-anna@mail.ru

¹ The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

² Clinical Rheumatological Hospital No 25; 30, Bolshaya Podyachskaya St., St. Petersburg, 190068, Russia

Abstract

The article discusses the participation of interleukin-6 (IL6) in the formation of pathogenetic mechanisms of immuno-inflammatory diseases (IID). IL6 is one of the central cytokine in progressive IID. The biological activity of IL6 is determined by its ability to activate target genes that regulate differentiation, apoptosis and proliferation of immunocompetent cells. The immune-inflammatory effects of IL6 include regulation of the acute phase reaction, differentiation of immune cells, switching from innate to adaptive type of immune response (activation of T-helper 17 (Th17) cells and T-follicular Th-cells, suppression of the formation of T-regulatory cells, synthesis antibodies by B cells), stimulation of hematopoiesis (maturation of myeloid progenitors and megakaryocytes, leading to neutrophilia and thrombocytosis), neoangiogenesis, osteoclast-mediated bone remodeling. Currently, the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6 α receptor (tocilizumab) is one of the most promising directions in the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, large arterial vasculitis – aortoarteritis, temporal arteritis. The use of tocilizumab is included in the draft recommendations for the treatment of IID in conditions of coronavirus disease 2019 (COVID-19) developed by the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". The presented data from international and domestic studies, as well as our own clinical experience, suggest that Tocilizumab (Actemra) is a highly effective and safe genetic engineering biological drug (GEDB) in the treatment of IID, and its use leads to a decrease in clinical and immunological activity and helps to improve life prognosis both when appointing as a first-line GEDB therapy and in case of ineffectiveness of other biological drugs and basic anti-inflammatory drugs in this category of patients.

Keywords: immuno-inflammatory diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, systemic vasculitis, genetic engineering biological therapy, IL6 α receptor blockers, tocilizumab, COVID-19

For citation: Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Samigullina R.R., Chudinov A.L., Dadalova A.M. Pathogenetic significance of the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6- α receptor (tocilizumab) in the treatment of immuno-inflammatory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):102–112. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-102-112.

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

ВВЕДЕНИЕ

В спектре цитокинов, инициирующих прогрессирование ИВЗ, одну из центральных ролей играет ИЛ6 [1, с. 515, 2, 3]. Установлено, что ИЛ6 функционирует как аутокринный, паракринный и «гормоноподобный» регулятор разнообразных «нормальных» и «патологических» биологических процессов, которые условно можно подразделить на «иммуновоспалительные» и системные. К «иммуновоспалительным» эффектам относят следующие: регуляцию острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка); дифференцировку «иммунных» клеток, участвующих в антиинфекционном иммунитете (в т. ч. защите от туберкулезной инфекции); «переключение» с «врожденного» на «приобретенный» тип иммунного ответа (активация Т-хелперных 17 (Th17) клеток и Т-фолликулярных Th-клеток, подавление образования Т-регуляторных клеток); синтез антител В-клетками (в комбинации с ИЛ21), стимуляцию гемопоэза (созревание миелоидных предшественников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу); неоангиогенез; остеокластоопосредованное ремоделирование костной ткани [4, 5]. Различные эффекты ИЛ6 представлены на рис. 1 [2].

Системное действие ИЛ6 сопряжено с регуляцией нейроэндокринной системы (циркадные ритмы, когнитивные и эмоциональные нарушения, депрессия, боль, бессонница, усталость), эмбриогенеза, миогенеза, регенерации клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (барьерная функция эпителиальных клеток), сосудистого эндотелия, транспорта железа (анемия хронического воспаления), метаболизма глюкозы и липидов и др. Кроме того, гиперпродукция ИЛ6 играет роль в туморогенезе, метастазировании, раковой кахексии, резистентности к противораковой терапии [6].

● **Рисунок 1.** Влияние интерлейкина-6 на функциональную активность различных органов и систем

● **Figure 1.** Interleukin-6 effect on the functional activity of various organs and systems

Кровь

- ✓ Проплиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников
- ✓ Рост клеток миеломы и плазмцитомы

Иммунная система

- ✓ Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов фактор-2, стимулирующий В-лимфоциты)
- ✓ Выработка иммуноглобулинов В-лимфоцитами
- ✓ Проплиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов

Печень

- ✓ Стимуляция гепатоцитов
- ✓ Индукция генов различных белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, ибриноген)

Нервная система

- ✓ Дифференцировка нервных клеток
- ✓ Развитие глиоза (у мышей трансгенных линий)

Сердце

- ✓ Гипертрофия миокарда

Эндокринная система

- ✓ Стимуляция термогенеза (эндогенный пироген)
- ✓ Стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы
- ✓ Стимуляция секреции антидиуретического гормона (вазопрессина)
- ✓ Стимуляция секреции соматотропного гормона
- ✓ Подавление функции щитовидной железы
- ✓ Снижение уровня липидов в крови
- ✓ Остеопороз (в постменопаузе или при гипогонадизме)

По своему строению ИЛ6 представляет собой малый полипептид, имеющий четыре альфа-спирали, стабилизированные внутримолекулярными дисульфидными связями. Уникальность ИЛ6 обусловлена механизмом активации клеток. Передача сигнала через ИЛ6 и его мембранный рецептор (mIL-6R) осуществляется с помощью субъединицы трансдукции сигнала – гликопротеина gp130. Этот способ активации известен как классический сигнальный путь. Ранее полагали, что клетки, неэкспрессирующие мембранный рецептор mIL-6R, не способны отвечать на ИЛ6. Однако существует и альтернативный сигнальный каскад, в котором задействованы растворимые рецепторы ИЛ6 (sIL-6R), образующиеся при протеолитическом расщеплении mIL-6R в результате воздействия металлопротеиназ или альтернативного сплайсинга. Растворимый комплекс sIL-6R/ИЛ6 взаимодействует с молекулой gp130, представленной на многих типах клеток, и индуцирует сигнализацию. Этот уникальный механизм активации клеток известен как транссигнализация, или транссигнальный путь. Основные сигнальные пути ИЛ6 и ФНО- α различны. JAK/STAT – для ИЛ6, NF κ B – для ФНО- α [7–10]. Рассмотренные эффекты ИЛ6 свидетельствуют о его влиянии на функциональную активность различных органов и систем и демонстрируют патогенетическое участие в формировании ИВЗ.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЛ6- α В РАЗВИТИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Системные эффекты ИЛ6 при РА приводят к развитию острофазового ответа, характеризующегося выработкой белков острой фазы, в частности С-реактивного белка (СРБ). Рассматриваемый цитокин стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, играющего важную роль в развитии анемии. Гепсидин ингибирует высвобождение железа из макрофагов, а также угнетает абсорбцию алиментарного железа в кишечнике. Поэтому у пациентов с ИВЗ высока частота анемий, которые практически не корригируются препаратами железа. ИЛ6 способен влиять на метаболизм костной ткани, поскольку сигнал, переданный через уникальную систему рецептора sIL-6R, приводит к дифференцировке и активации остеокластов. Повышенная сигнализация ИЛ6 нарушает баланс формирования костной ткани, как следствие, усиливается костная резорбция. На животных моделях показано, что у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ИЛ6 увеличиваются количество остеокластов и их активность, за счет чего изменяется микроархитектоника губчатой костной ткани [11].

ИЛ6 играет важную роль в развитии и прогрессировании системной красной волчанки (СКВ). Этот цитокин принимает участие в дифференцировке CD4/CD8 Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, продукции аутоантител В-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов. По некоторым данным, при СКВ отмечается повышенное содержание сывороточного ИЛ6, что коррелирует с уровнями активности заболевания и количеством антител к двуспиральной ДНК. Показано увеличе-

ние мочевого экскреции ИЛ6 при волчаночном нефрите, а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ6 при СКВ [12, 13]. Избыточная экспрессия ИЛ6 обнаружена в мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах легочной ткани и в фибробластах кожи больных ССД [14]. Известно, что ИЛ6 оказывает ряд важных эффектов на фибробласты при ССД, соединяясь с рецепторами на поверхности склеродермических фибробластов и приводя к увеличению функциональной активности. Этот феномен может лежать в основе формирования и поддержания «склеродермического фенотипа» фибробластов. ИЛ6 стимулирует продукцию коллагена фибробластами, выделенными из пораженной кожи больных ССД. Наряду с активацией фибробластов и эндотелия, ИЛ6 оказывает влияние на разные субпопуляции клеток иммунной системы. Так, ИЛ6 индуцирует Т-клеточную активацию и поликлональную активацию В-лимфоцитов, и это может объяснить поликлональную экспансию В-клеток и гипергаммаглобулинемию, которая нередко наблюдается при системных ревматических заболеваниях, в частности ССД [15].

Опубликованы данные об участии ИЛ6 в развитии неспецифического аортоартериита (НАА) и гигантоклеточного артериита (ГКА). Так, значение ИЛ6 как потенциальной мишени для лечения ГКА подтверждается присутствием выраженной экспрессии РНК ИЛ6, продукции ИЛ6 в тканях пораженных сосудов у этих больных и повышением в сыворотке крови его растворимого рецептора. Отмечено, что уровень сывороточного ИЛ6 коррелирует с активностью ГКА [16].

Заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ6, представлены на рис. 2 [7].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРА ИЛ6 (ТОЦИЛИЗУМАБ) В ТЕРАПИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тоцилизумаб (ТЦБ) (Актемра) – моноклональные антитела к человеческому рецептору ИЛ6, одобренные для лечения РА, которые связываются как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами этого цитокина. В результате блокируются и классический, и транссигнальный пути активации ИЛ6 [17–21]. В обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016 г. указано, что при отсутствии адекватного ответа у пациентов с РА на терапию МТ должна быть рассмотрена возможность добавления к базисной терапии препаратов второй линии. Это могут быть ингибиторы ФНО- α , абатацепт, ингибиторы ИЛ6, антиВ-клеточная терапия, ингибиторы янус-киназ. При этом не уточняется разница между имеющимися биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (бБМАРП) и таргетными синтетическими БМАРП (тсБМАРП). Однако отмечается, что бБМАРП и тсБМАРП необходимо комбинировать с обычными синтетическими БМАРП (сБМАРП). В рекомендациях указано, что у пациентов, которые не могут принимать сБМАРП в качестве сопутствующего препара-

- **Рисунок 2.** Заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ6
 ● **Figure 2.** Diseases pathogenetically associated with the overproduction of IL6

Ревматологические иммуновоспалительные заболевания:

- ✓ ревматоидный артрит
- ✓ ювенильный идиопатический артрит
- ✓ ССД
- ✓ системные васкулиты с поражением крупных сосудов:
 - ГКА/ревматическая полимиалгия
 - артериит Такаясу
- ✓ воспалительные миопатии
- ✓ системная красная волчанка
- ✓ АНЦА-ассоциированные системные васкулиты
- ✓ болезнь Бехчета
- ✓ синдром Когана
- ✓ эозинофильный фасциит
- ✓ рецидивирующий полихондрит
- ✓ анкилозирующий спондилит
- ✓ псориатический артрит

Другие иммуновоспалительные заболевания:

- ✓ воспалительные заболевания кишечника
- ✓ заболевания почек (IgA-нефропатия, диабетическая нефропатия, волчаночный нефрит и др.)
- ✓ аутоиммунная гемолитическая анемия
- ✓ приобретенная гемофилия А
- ✓ сахарный диабет
- ✓ диффузный токсический зоб (болезнь Graves)
- ✓ IgG4-ассоциированные заболевания
- ✓ рассеянный склероз
- ✓ нейромиеелит оптического нерва
- ✓ неинфекционный увеит
- ✓ саркоидоз

Аутовоспалительные заболевания:

- ✓ периодический синдром, ассоциированный с ФНО-рецепторами
- ✓ синдром CINCA
- ✓ синдром Blau

Злокачественные новообразования:

- ✓ сердечная миксома
- ✓ болезнь Кастлемана
- ✓ множественная миелома
- ✓ рак прямой кишки
- ✓ рак предстательной железы
- ✓ рак молочной железы

Инфекционные заболевания:

- ✓ ВИЧ
- ✓ HTLV-1
- ✓ церебральная малярия
- ✓ хориоретинит, связанный с токсоплазмозом

Другие заболевания:

- ✓ болезнь Альцгеймера
- ✓ атеротромбоз сосудов
- ✓ диабетическая ретинопатия
- ✓ синдром Фогта – Коянаги – Харада
- ✓ шизофрения
- ✓ синдром высвобождения цитокинов
- ✓ «ревматические НР на фоне ингибции «иммунных контрольных точек» при злокачественных новообразованиях

Примечание. АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, НР – нежелательные реакции.

та, ингибиторы ИЛ6 и тсБМАРП имеют преимущество перед другими бБМАРП [8, 23]. Следует отметить, что ТЦЗ имеет более высокую эффективность при монотерапии по сравнению с ингибиторами ФНО-α [9, 17].

В исследованиях последних лет показано, что применение ТЦЗ у пациентов с тяжелым течением болезни Стилла взрослых приводит к снижению клинико-лабораторной активности заболевания [20]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

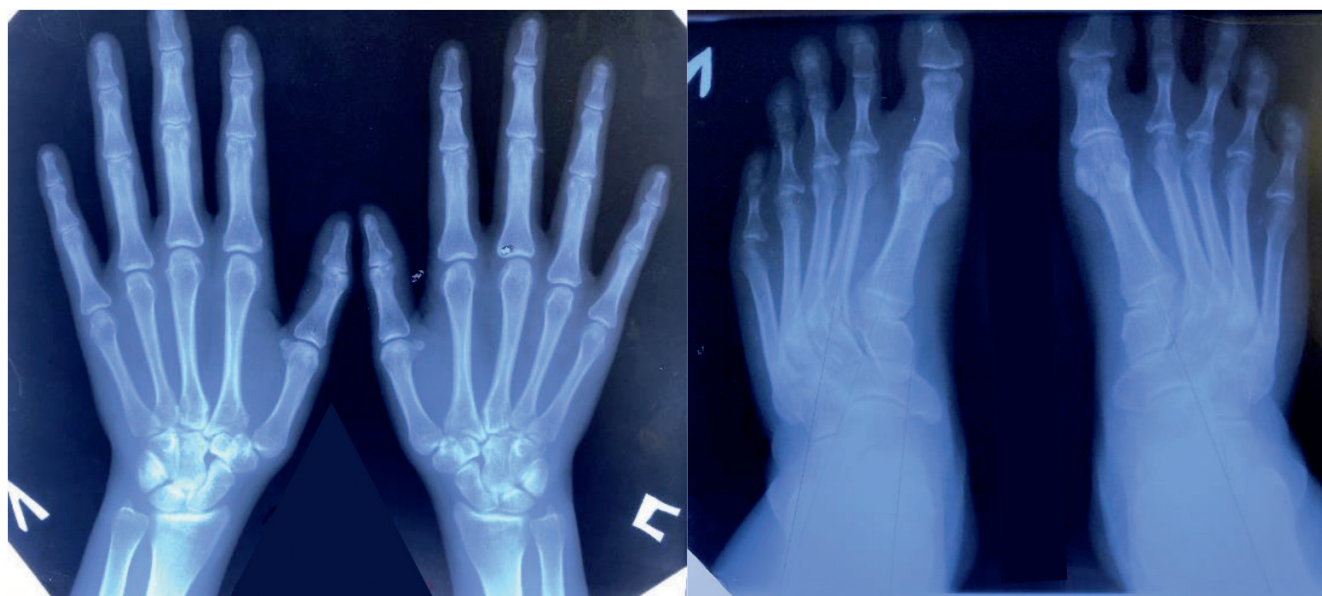
Пациентка С., 1979 г.р. (41 год). В дебюте заболевания (ноябрь 2015-го) лихорадка до 39 °С, макулопапулезная сыпь на коже туловища и верхних конечностей (рис. 3). С 01.12.2015 присоединился распространенный воспалительный суставной синдром. Принимала перорально НПВП с незначительным эффектом. Стационарное лечение в отделении ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова с 15.12.15 по 30.12.15. Проведено комплексное обследование для исключения инфекционных и онкологических заболеваний. С учетом отсутствия эрозивных изменений по результатам рентгенографий кистей, стоп (рис. 4), сакроилеита по данным МРТ крестцово-подвздошных суставов и результатов иммунологического обследования: серонегативность по ревматоидному фактору, отсут-

- **Рисунок 3.** Кожные изменения у больной – болезнь Стилла взрослых

- **Figure 3.** Skin changes in a patient with adult-onset Still's disease



- **Рисунок 4.** Рентгенография суставов кистей и стоп у больной – болезнь Стилла взрослых
- **Figure 4.** X-ray of the hands and feet in a patient with adult-onset Still's disease



ствие в сыворотке крови антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антител к виментину, антинуклеарного фактора (АНФ), антител к двуспиральной ДНК, антител к фосфолипидам, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) – убедительных данных за определенную нозологическую форму не получено. Поставлен рабочий диагноз «недифференцированный артрит, активность 3, ФНС 2». Проведен курс противовоспалительной терапии (в/м дексаметазон, дозы не указаны), начат прием преднизолона 15 мг/сут, аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в сутки). После выписки сохранялось периодическое повышение температуры до фебрильных цифр, рецидивировал суставной синдром, кожные высыпания, боли в горле. Повторная госпитализация в отделение ревматологии с 25.04.16 по 12.05.16. С учетом лихорадки, наличия макулопапулезной сыпи на коже конечностей и живота без зуда, артралгий, болей в горле, отрицательных значений РФ и АНФ верифицирован диагноз «болезнь Стилла взрослых, активность средняя, ФК 2». В качестве базисной терапии назначен метотрексат (МТ) 15 мг/нед в комбинации с гидроксихлорохином 200 мг/сут, увеличена доза преднизолона до 25 мг/сут с положительной клинико-лабораторной динамикой.

После выписки продолжила прием МТ с эскалацией дозы до 25 мг/нед, гидроксихлорохина 200 мг, постепенное снижение преднизолона до 15 мг/сут к октябрю 2016 г. На фоне редукции дозы преднизолона отмечала нарастание суставного синдрома. С 22.02.17 инициирована терапия ритуксимабом (Мабтера) 500 мг, 2 инфузии с перерывом в 2 нед. Отмечала инфузионные реакции: после первой инфузии – заложенность носа, после второй – першение в горле, купировались самостоятельно. Повторное введение ритуксимаба (2 инфузии по 500 мг) в сентябре 2017 г. эффекта не оказали. В ноябре 2017-го и в январе 2018-го в связи с высокой клинико-лабораторной актив-

ностью проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3, циклофосфамидом 1000 мг №1 с неполным эффектом. После выписки продолжила прием МТ 25 мг/нед, преднизолона 20 мг/сут.

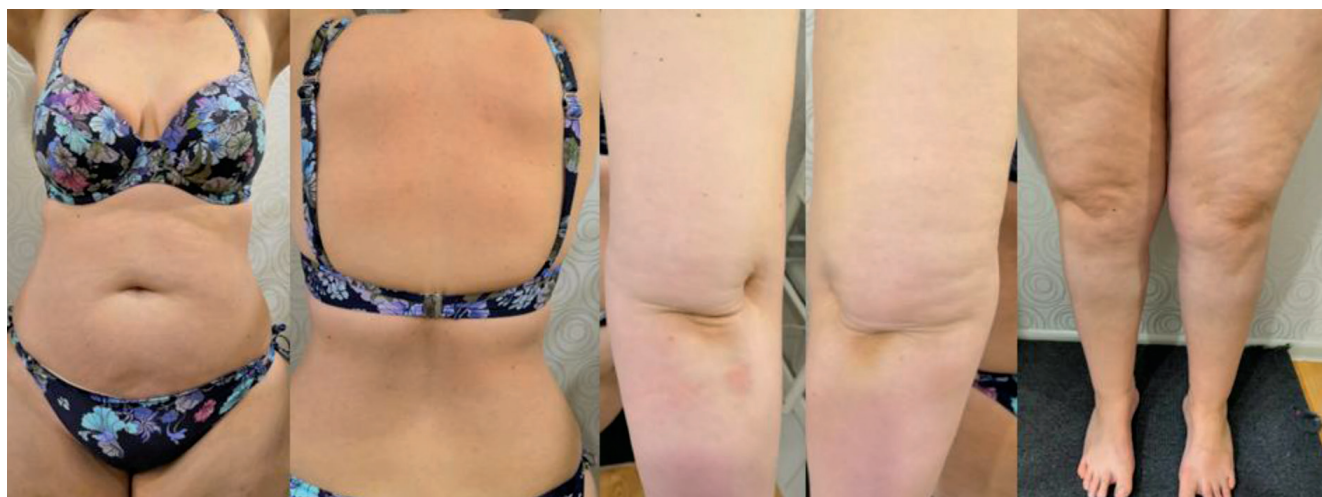
Учитывая неэффективность проводимой терапии, с 18.05.2018 начата терапия тоцилизумабом 8 мг/кг 1 раз в 4 нед. После 3 инфузий ТЦЗ купировалась лихорадка, регрессировала сыпь (рис. 5), снизилась интенсивность суставного синдрома, произошла стойкая нормализация острофазовых показателей (табл.). Длительность регулярной терапии ТЦЗ – 1 год и 8 мес., переносимость хорошая. По данным рентгенографии не выявлено отрицательных изменений за весь период наблюдения на фоне терапии тоцилизумабом (рис. 6). Побочных эффектов не отмечено. В настоящее время пациентка получает комбинированную терапию: метотрексат 25 мг/нед, тоцилизумаб 8 мг/кг 1 раз в 4 нед., потребность в НПВП минимальная, отменен преднизолон, сохраняется низкая активность заболевания (DAS28-ESR = 3,19).

Таким образом, применение ТЦЗ у пациентки с торпидным течением болезни Стилла взрослых при отсутствии значимого эффекта от терапии ГКС, циклофосфамидом и ритуксимабом привело к стойкой клинико-лабораторной ремиссии и полной отмене преднизолона.

Согласно российским рекомендациям, при РА назначение ТЦЗ эффективно при развитии АА-амилоидоза [5]. Приводим данные собственного клинического наблюдения.

Больная Е., 1965 г. р. Наблюдается в КРБ №25 г. Санкт-Петербурга с 1997 г. Диагноз «РА» верифицирован в 1998-м, дебют с поражения крупных суставов, в последующем развитие полиартрита. В течение 1998–2013 гг. проводилась терапия МТ в дозе 10 мг/нед *per os*, отмечалась плохая переносимость более высоких доз (повышение печеночных ферментов более 3 верхних границ нормы, тошнота, недомогание, частые ОРВИ). С 2005 г. получала преднизолон 5–10 мг/сут, однако эффект был недоста-

- **Рисунок 5.** Регресс кожных изменений после терапии тоцилизумабом
 ● **Figure 5.** Regression of skin changes after treatment with tocilizumab



точным, сохранялись боли преимущественно в коленных, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп, отмечено постепенное формирование ульнарной девиации кистей. Обращали на себя внимание выраженная генерализованная амиотрофия, дефицит массы тела (ИМТ – 16,1). С 2010 г. отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 50 мл/мин/1,73 м² (стадия ХБП С3а), периодически выявляется умеренная протеинурия до 0,5 г/сут, гиперхолестеринемия (8,2 ммоль/л),

гипопротеинемия (60 г/л). С 2013-го начата терапия лефлуномидом в дозе 20 мг/сут в сочетании с преднизолоном (per os 5–10 мг/сут), при этом сохранялся стойкий суставной синдром (DAS28-ESR 5,3 балла), повышение уровня СОЭ (31 мм/ч), СРБ (28 мг/л), 4-кратное повышение уровня РФ, 6-кратное повышение уровня АЦЦП, 2-кратное повышение циркулирующих иммунных комплексов. С этого времени отмечено устойчивое снижение СКФ от 63 до 43 мл/мин/1,73 м², протеинурия до 1 г/сут. С 2015 г. к

- **Таблица.** Динамика лабораторных изменений на фоне терапии тоцилизумабом
 ● **Table.** Dynamics of laboratory changes during tocilizumab therapy

	16.12.15	04.16	02.17	09.17	05.18	09.18	01.19	04.19	08.19	12.19	03.20
Гемогл.	104	112	105	95	90	78	149	136	131	136	129
Тромбоц.	391	315	318	504	435	415	299	193	245	247	246
Лейкоц.	7,25	9,14	8,4	7,4	10,83	5,95	9,19	5,21	6,66	6,13	7,09
П/я	3	1	3	3							
С/я	69	70	68	57							
СОЭ	46	17	16	18	31	2	11	2	2	2	1
СРБ	120	22	15,5	13,8	5,7 (до3)	0,9	5,6	0,7	2,4	2,1	0,8
РФ	<30	<30	<30	<30							
ЦИК	0,112	0,030	0,043	0,109							
АНФ	1:160										
ENA-screen	Отр.										
АТ к ДНК	Отр.										
LE-клетки	Отр.										
АЦЦП	3,815										
А/т к ФЛ	Отр.										
С3, С4	Норма										
АНЦА	Отр.										

- **Рисунок 6.** Рентгенография стоп в динамике после терапии тоцилизумабом
 ● **Figure 6.** X-ray of the feet in dynamics after treatment with tocilizumab



терапии добавлен колхицин 1 мг/сут, с кратковременным снижением выраженности клинико-лабораторной активности, при этом отмечалось прогрессирование снижения СКФ до 23 мл/мин/1,73 м², терапия колхицином и лефлуномидом была отменена. В 2017 г. проведена нефробиопсия, морфологически подтвержден диагноз АА-амилоидоза. Пациентке была назначена терапия этанерцептом 50 мг подкожно 1 раз в неделю, на этом фоне незначительное снижение выраженности суставного синдрома, сохранялось повышение уровня СОЭ (41 мм/ч), СРБ (25 мг/л), сохранялась серопозитивность по РФ, уровень СКФ снизился до 11 мл/мин по формуле Кокрофта – Голта, протеинурия 1,1 г/сут, диурез 1 л/сут. Пациентка осмотрена нефрологом – показаний к экстренному проведению заместительной почечной терапии нет. Длительность терапии этанерцептом составила 3 мес., отмена в связи с отсутствием эффекта. Комиссионно по согласованию с нефрологами назначена терапия ТЦЗ 8 мг/кг (280 мг) внутривенно каждые 4 нед., пациентка продолжала прием преднизолона 10 мг/сут. В течение первых 4 нед. терапии пациентка отметила отчетливое снижение суставного синдрома (DAS28-ESR 7,3 ≥ 4,5 балла), отмечалось снижение уровня острофазовых показателей – СРБ (4,5 мг/л), СОЭ (25 мм/ч), дозу преднизолона удалось снизить до 5 мг/сут. В течение последующих 18 мес. пациентка получала терапию ТЦЗ 280 мг каждые 4 нед., с достижением клинической ремиссии к 12-му мес. лечения. Нежелательных явлений на фоне данной терапии не зафиксировано, значимых инфекционных осложнений не отмечено. У пациентки зафиксировано снижение протеинурии с 1,1 до 0,7 г/сут, сохранение диуреза на уровне 1–1,5 л/сут при устойчиво низких значениях СКФ (10–16 мл/мин по формуле Кокрофта – Голта). Через 1,5 года терапии сохранялась устойчиво низкая клинико-лабораторная активность болезни (DAS28-ESR 2,9; СРБ 3,4 мг/л; СОЭ 18 мм/ч).

Данное клиническое наблюдение подтверждает тот факт, что применение ТЦЗ у больных РА с развитием вто-

ричного амилоидоза почек в качестве второй линии терапии ГИБП после неэффективности блокаторов ФНО-α способствует устойчивому снижению клинико-лабораторной активности болезни, а также замедлению прогрессирования амилоидоза.

В настоящее время накоплен клинический опыт применения ТЦЗ при иммуновоспалительных заболеваниях (системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД), системном ювенильном идиопатическом артрите, осложненном синдромом макрофагальной активности, системных васкулитах с поражением сосудов крупного калибра – болезни Хортона, неспецифическом аортоартериите).

Следует отметить, что применение ТЦЗ при СКВ может обладать приемлемой эффективностью при высокой воспалительной активности, сопровождающейся лихорадкой, полиартритом, полисерозитом, поражением кожи и гемолитической анемией. Определено, что применение ТЦЗ в стандартной дозе 8 мг/кг/мес способствует быстрому купированию внепочечных проявлений СКВ, нормализации уровня СРБ, снижению ежедневной дозы преднизолона. Феномен снижения иммунологической активности СКВ, нормализация уровня анти-ДНК и повышение содержания фракций комплемента при СКВ требуют дальнейшего изучения, в частности возможного механизма блокирования функции антител-продуцирующих клеток. ТЦЗ отличается удовлетворительным профилем безопасности и может рассматриваться как альтернативный метод терапии СКВ при недостаточном эффекте ГК, цитостатиков и РТМ. Роль и место ТЦЗ в рекомендациях по терапии СКВ должны быть уточнены в последующих открытых и контролируемых клинических исследованиях [12, 13, 24].

В настоящее время начаты клинические исследования эффективности ТЦЗ при ССД. Недавно появились предварительные данные о двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II/III фазы, в котором 43 больных ССД в течение 48 нед. еженедельно получали

162 мг ТЦЗ подкожно и 44 больных – плацебо (ПЛ) [14, 15, 25]. У значительно большей доли пациентов, получавших ТЦЗ (28%), было отмечено улучшение согласно опроснику оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации, $p = 0,01$), чем у пациентов, получавших ПЛ (7%). На 48-й нед. нежелательные реакции (НР) и серьезные НР были зарегистрированы, соответственно, у 98 и 33% пациентов, получающих ТЦЗ, и у 91 и 34% пациентов в группе ПЛ. Серьезные инфекционные НР чаще регистрировались в группе ТЦЗ ($n = 7$), чем в группе ПЛ ($n = 2$). В настоящее время дальнейшие исследования эффективности и переносимости ТЦЗ при ССД продолжаются [26].

ТЦЗ подтвердил свою высокую эффективность в лечении васкулитов крупных артерий ГКА (в сочетании с ревматической полимиалгией и НАА) [27, 28]. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) III фазы Giant-Cell Arteritis Actemra trial (GiACTA) свидетельствовали о том, что применение ТЦЗ (Актемра) у больных ГКА (первые 6 мес. – в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) с постепенным снижением дозы) обеспечило значительное увеличение частоты достижения устойчивой ремиссии через год после начала терапии по сравнению с 6-месячной монотерапией ГК (56 и 14% соответственно). Результаты исследования способствовали официальной регистрации ТЦЗ для лечения ГКА [29, 30]. Опубликованы результаты открытого исследования IIА-фазы у больных ревматической полимиалгией (РПМА), в котором были эффективны курсы ТЦЗ со средней длительностью $3,9 \pm 0,9$ мес. [31].

Установлено, что в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных НАА, в т. ч. при рефрактерном течении. В соответствии с данными рандомизированных плацебо-контролируемых исследований отсутствие рецидивов через 6 мес. поддерживающего лечения ТЦЗ оказалось выше, чем в группе плацебо (51 и 23% соответственно), но различия не достигли статистической значимости ($p = 0,0596$). В связи с возможностью рецидива у пациентов с НАА, получающих лечение ТЦЗ, целесообразно сочетать его с назначением цитостатиков, прежде всего метотрексата [32, 33].

За последнее десятилетие, с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), существенно изменилась парадигма фармакотерапии ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), что улучшило прогноз в отношении деструкции суставов и амилоидоза у этих больных, однако по-прежнему системный вариант ЮИА (сЮА) характеризуется самым высоким среди ЮИА риском жизнеугрожающих состояний, в первую очередь из-за синдрома активации макрофагов (САМ). В настоящее время признано, что САМ является одним из гистиоцитарных заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда, – гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ). В настоящее время описаны случаи успешного применения ТЦЗ при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита с развитием вторичного САМ. Лечение ТЦЗ в короткие сроки обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повыше-

ние качества жизни, развитие ремиссии системного ювенильного идиопатического артрита и гемофагоцитарного синдрома [34].

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ ВСЛЕДСТВИЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вследствие инфекции COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся фатальным цитокиновым штормом [35, 36]. Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в т. ч. с повышением уровня ИЛ6. У пациентов с COVID-19 изучена эффективность ТЦЗ, который применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками цитокинового шторма и позволял у большинства достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения препарата (400 мг внутривенно капельно) [37, 38]. В марте 2020 г. FDA одобрило проведение клинических испытаний ТЦЗ в качестве терапии для взрослых пациентов с COVID-19. Компания «Рош» сообщает о проведении совместной работы с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) по запуску рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы с целью оценки безопасности и эффективности препарата тоцилизумаб (Актемра®) в дополнение к стандартной терапии у взрослых госпитализированных пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией [39, 40].

Важно отметить, что применение ТЦЗ включено в проект рекомендаций по лечению ИВЗ в условиях коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19), разработанных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингибция ИЛ6 является патогенетически обоснованным направлением фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний. Представленные данные международных и отечественных исследований, а также собственный клинический опыт дают основания полагать, что Тоцилизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ6-α (IL-6R) – является высокоэффективным и безопасным ГИБП при лечении ИВЗ, в т. ч. в период пандемии COVID-19, а его применение приводит к снижению клинко-иммунологической активности и способствует улучшению жизненного прогноза как при назначении в качестве ГИБП первой линии, так и при неэффективности других ГИБП и базисных противовоспалительных средств у этой категории пациентов.



Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020
Принята в печать / Accepted 06.06.2020

1. Мазуров В.И., Лиля А.М., Зоткин Е.Г. *Клиническая ревматология*. М.: ФОЛИАНТ; 2005. 520 с.
2. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
3. Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A., Bartoloni-Bocci E., Berardicurti O., Bombardieri M. et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):93–106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003.
4. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Столов С.В., Беляева И.Б. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на снижение кардиоваскулярного риска у ревматологических больных. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016;8(4):7–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27673507>.
5. Насонов Е.Л. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
6. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. *Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения*. СПб.: Медфорум; 2018. 138 с.
7. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):416–427. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254.
8. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. Jr, Akl E.A., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1–26. doi: 10.1002/art.39480.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):163–169. doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
10. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Клиническая значимость ингибиторов Янускиназы в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы. *Современная ревматология*. 2019;13(4):116–123. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-116-123.
11. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Роль ИЛ 6 в формировании патогенетических механизмов ревматоидного артрита. *Поликлиника*. 2019;3(4):42–47. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20193/42.pdf>.
12. Белолипецкая Е.А., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Лапин С.В., Ткаченко О.Ю., Гусева В.И. и др. Значение определения аллельных генов HLA-DRB1 и спектра антифосфолипидных антител для прогнозирования ответа на иммуносупрессивную терапию у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;1(1):16–21. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/znachenie_opredeleniya_allelnykh_genov_hladrb1_i_spektra_antifosfolipidnykh_antitel_dlya_prognozirovaniya.html.
13. Белолипецкая Е.А., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Лапин С.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(3):7–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32453312>.
14. Анянueva Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):632–640. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640.
15. Sakkas L.I. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2723–2728. doi: 10.2147/DDDT.S99696.
16. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):2111–2117. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265.
17. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Октябрьская И.Б., Петрова М.С. и др. Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019;13(3):22–29. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-22-29.
18. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Мельников Е.С. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(40):36–44. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44.
19. Мазуров В.И., Лесняк О.М. *Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей*. М.: Е-нот; 2017. 528 с.
20. Siebert S., Tsoukas A., Robertson J., McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280–309. doi: 10.1124/pr.114.009639.
21. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987–2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
22. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor anti-body, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3699–3709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023.
23. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175–187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555.
24. Adler S., Kolev M., Varisco P.A., Tham M., von Gunten M., Tappeiner C., Villiger P.M. Induction of severe systemic lupus erythematosus by TNF blockade and response to anti-IL-6 strategy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1235–1237. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.034.
25. Khanna D., Denton C.P., Jhreis A., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M.E. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4.
26. Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M.E. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212–220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682.
27. Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., Klearman M., Aringer M., Blockmans D. et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317–328. doi: 10.1056/nejmoa1613849.
28. Kermani T.A., Schäfer V.S., Crowson C.S., Hunder G.G., Gabriel S.E., Matteson E.L., Warrington K.J. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):780–781. doi: 10.1136/ard.2009.111005.
29. Tuckwell K., Collinson N., Dimonaco S., Klearman M., Blockmans D., Brouwer E. et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):657–664. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.002.
30. Villiger P.M., Adler S., Kuchen S., Wermelinger F., Dan D., Fiege V. et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1921–1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
31. Toussiot É., Régent A., Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Puéchal X. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open*. 2016;2(2):e000305. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000305.
32. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):536–548. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548.
33. Iwagaitu S., Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:4580967. doi: 10.1155/2017/4580967.
34. Митенко Е.В., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(4):154–158. doi: 10.15690/pf.v10i4.771.
35. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
36. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
37. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
38. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814–818. doi: 10.1002/jmv.2580.
39. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Z. et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307–1310. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001907.
40. Rilling J., Kern W.V., Duerschmied D., Supady A., Bode C., Staudacher D.L., Wengenmayer T. A prospective, randomised, double blind placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (TOC-COVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):470. doi: 10.1186/s13063-020-04447-3.

References

- Mazurov V.I., Lila A.M., Zotkin E.G. *Clinical Rheumatology*. Moscow: FOLIANT; 2005. 520 p. (In Russ.)
- Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
- Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A., Bartoloni-Bocci E., Berardicurti O., Bombardieri M. et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):93–106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003.
- Mazurov V.I., Trofimov E.A., Stolov S.V., Belyaeva I.B. The impact of biological drugs at reducing cardiovascular risk in rheumatic patients. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(4):7–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27673507>.
- Nasonov E.L. *Russian clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR; 2017. 464 p. (In Russ.)
- Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimova T.N., Trofimov E.A. *Early rheumatoid arthritis: current diagnostic and treatment options*. Saint-Petersburg: Medforum; 2018. 138 p. (In Russ.)
- Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Avdeeva A.S., Panasyuk E.Y. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–427. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254.
- Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L., Jr, Akl E.A., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1–26. doi: 10.1002/art.39480.
- Nasonov E.L., Karateev D.E. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):163–169. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
- Mazurov V.I., Belyaeva I.B. Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):116–123. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-116-123.
- Mazurov V.I., Belyaeva I.B. The role of IL 6 in the formation of the pathogenetic mechanisms of rheumatoid arthritis. *Poliklinika = Poliklinika*. 2019;3(4):42–47. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20193/42.pdf>.
- Belolipetskaya E.A., Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu., Guseva V.I. et al. The Importance of Allelic Genes HLA-DRB1 and Antiphospholipid Antibodies Spectrum Determination for the Prediction of the Response to Immunosuppressive Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2018;1(1):16–21. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/znachenie_opredeleniya_allelnykh_genov_hladrbl_i_spektra_antifosfolipidnykh_antitel_dlya_prognirovaniya.html.
- Belolipetskaya E.A., Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A., Lapin S.V. et al. Clinical and immunological correlations in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibody syndrome. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(3):7–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32453312>.
- Ananyeva L.P. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):632–640. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640.
- Sakkas L.I. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2723–2728. doi: 10.2147/DDDT.S99696.
- Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):211–217. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265.
- Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Oktyabrskaya I.V., Petrova M.S. et al. Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):22–29. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-22-29.
- Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Melnikov Ye.S. Place of Genetically Engineered Biological and Targeted Drugs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(40):36–44. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44.
- Mazurov V.I., Lesnyak O.M. *Rheumatology. Pharmacotherapy without mistakes: a guide for doctors*. Moscow: E-noto; 2017. 528 p. (In Russ.)
- Siebert S., Tsoukas A., Robertson J., McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280–309. doi: 10.1124/pr.114.009639.
- Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987–2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
- Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor anti-body, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3699–3709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023.
- Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175–187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555.
- Adler S., Kolev M., Varisco P.A., Tham M., von Gunten M., Tappeiner C., Villiger P.M. Induction of severe systemic lupus erythematosus by TNF blockade and response to anti-IL-6 strategy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1235–1237. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.034.
- Khanna D., Denton C.P., Jähreis A., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M.E. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4.
- Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M.E. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212–220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682.
- Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., Klearman M., Aringer M., Blockmans D. et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317–328. doi: 10.1056/nejmoa1613849.
- Kermani T.A., Schäfer V.S., Crowson C.S., Hunder G.G., Gabriel S.E., Matteson E.L., Warrington K.J. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):780–781. doi: 10.1136/ard.2009.111005.
- Tuckwell K., Collinson N., Dimonaco S., Klearman M., Blockmans D., Brouwer E. et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GIACRA trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):657–664. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.002.
- Villiger P.M., Adler S., Kuchen S., Wermelinger F., Dan D., Fiege V. et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1921–1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
- Toussiot É., Régent A., Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Puéchal X. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open*. 2016;2(2):e000305. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000305.
- Beketova T.V., Nasonov E.L. Innovative treatments for takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536–548. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548.
- Iwagaito S., Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:4580967. doi: 10.1155/2017/4580967.
- Alexeeva E.I., Alexeeva E.I., Denisova R.V., Sleptsova T.V. Clinical Case of Tocilizumab Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatricheeskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):154–158. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v10i4.771.
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814–818. doi: 10.1002/jmv.2580.
- Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Z. et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307–1310. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001907.
- Rilinger J., Kern W.V., Duerschmied D., Supady A., Bode C., Staudacher D.L., Wengenmayer T. A prospective, randomised, double blind placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (TOC-COVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):470. doi: 10.1186/s13063-020-04447-3.

Информация об авторах:

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Беляева Ирина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: belib@mail.ru

Самигуллина Рузана Рамиловна, руководитель кабинета терапии генно-инженерными биологическими препаратами, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

Чудинов Антон Леонидович, заведующий отделением (с кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами), Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница №25»; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

Дадалова Анна Михайловна, очный аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: dadalova-anna@mail.ru

Information about the authors:

Vadim I. Mazurov, Dr. of Sci. (Med.), honored worker of science of Russia, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; SCOPUS: 16936315400; RESEARCHER: J-9643-2014; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Irina B. Belyaeva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E. E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: belib@mail.ru

Ruzana R. Samigullina, Head of the Department of Genetic Engineering Biological Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

Anton L. Chudinov, Head of the Department of Genetic Engineering Biological Therapy, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Rheumatological Hospital No 25"; 30, Bolshaya Podyachskaya St., St. Petersburg, 190068, Russia; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

Anna M. Dadalova, Graduate student of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E. E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: dadalova-anna@mail.ru

Многолетний опыт применения комбинации глюкозамина и хондроитина в клинической практике

И.С. Дыдыкина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2985-8831, e-mail: dydykina_is@mail.ru

П.С. Коваленко¹, ORCID: 0000-0002-6076-4374, e-mail: polina_dydykina@mail.ru

А.А. Коваленко², ORCID: 0000-0002-3333-0220, e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

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

Резюме

В статье представлены основные современные подходы к выбору лечения остеоартрита и основные звенья патогенеза этого заболевания. Описаны воздействия глюкозамина и хондроитина на основные и ключевые патогенетические механизмы остеоартрита, препятствующие его прогрессированию. Обсуждаются эффективность и безопасность лечения заболевания с фокусом на использование комбинированного препарата глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата (Артра), а также их комбинации с метилсульфонилметаном и гиалуронатом натрия (Артра МСМ). Метилсульфонилметан уменьшает боль, участвует в процессах поддержания и восстановления соединительной ткани, в синтезе сульфатированных гликозаминогликанов и коллагена. Предполагается, что это соединение может обладать анальгетическим и противовоспалительными свойствами благодаря ингибированию сигнального пути ядерного фактора κB , что позволяет уменьшить местную и системную воспалительную реакцию, а также подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и многое другое. В статье также представлены экспериментальные и клинические доказательства эффективности и безопасности этих соединений. Убедительно продемонстрирована возможность с помощью этих препаратов уменьшить боль в суставах, потребность в анальгетиках и нестероидных противовоспалительных препаратах, улучшить качество жизни. В настоящее время симптоматические препараты замедленного действия, к которым относятся обсуждаемые средства, рекомендуется назначать в качестве препаратов первой линии для лечения остеоартрита. Своевременное назначение симптом-модифицирующих медленнодействующих средств, их длительное применение способствует не только уменьшению прогрессирования заболевания, но и дает возможность избежать или отсрочить проведение эндопротезирования. В статье обозначен вклад российских ученых в получение доказательств эффективности и безопасности Артра и Артра МСМ при применении различных схем лечения у больных остеоартритом коленных суставов или с болью в нижней части спины.

Ключевые слова: остеоартрит, лечение остеоартрита, патогенез остеоартрита, комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, метилсульфонилметан

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Многолетний опыт применения комбинации глюкозамина и хондроитина в клинической практике. *Медицинский совет.* 2020;(8):113–119. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-113-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Many years of experience in using a combination of glucosamine and chondroitin in clinical practice

Irina S. Dydykina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2985-8831, e-mail: dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko¹, ORCID: 0000-0002-6076-4374, e-mail: polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko², ORCID: 0000-0002-3333-0220, e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

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

Abstract

The article presents the main approaches to choosing the treatment of osteoarthritis and the main links in the pathogenesis of this disease. The effects of glucosamine and chondroitin on the main pathogenetic mechanisms of osteoarthritis that prevent its progression are described. There are discussed an effectiveness and safety of treatment of the disease with a focus on the use of a combination of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate (Arthra), as well as their combination with methylsulfonylmethane and sodium hyaluronic acid (Arthra MSM). Methylsulfonylmethane reduces pain, it is involved in the processes of maintaining and regeneration of connective tissue, in the synthesis of sulfated glycosaminoglycans and collagen. It is suggested that this compound may have analgesic and anti-inflammatory properties due to the inhibition of the nuclear factor κB signaling pathway, which allows to reduce the local and systemic inflammatory response, as well as suppressing the expression of proinflammatory cytokines and much more. This article also presents experimental and clinical evidence of the effectiveness and safety of these compounds. It has been convincingly demonstrated the possibility with these drugs to reduce joint pain and the need for analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, to improve the quality of life. Currently, symptomatic slow-acting drugs, which include the discussed ones, are recommended to be prescribed as first-line drugs for the treatment of osteoarthritis. Timely administration of symptomatic slow-acting drugs, their long-term use contributes not only to reducing the progression of the disease, but also makes it possible to avoid or delay endoprosthetics. In this article there is indicated the contribution of Russian scientists to obtaining evidence

of the effectiveness and safety of Arthra and Arthra MSM in the application of various treatment modes in osteoarthritis of the knee joints and lower back pain.

Keywords: osteoarthritis, treatment of osteoarthritis, pathogenesis of osteoarthritis, combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride, methylsulfonylmethane

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Many years of experience in using a combination of glucosamine and chondroitin in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):113–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-113-119.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматические и мышечно-скелетные заболевания – большая группа развивающихся у взрослых и детей заболеваний (более 200 различных нозологических форм), при которых обычно поражаются суставы, а также другие органы. Развитие ревматических и мышечно-скелетных заболеваний связано с патологией иммунной системы, воспалением, инфекцией. Основными клиническими проявлениями являются боль, прогрессирующее нарушение функции суставов, мышц, костей и внутренних органов, которые приводят к инвалидности, снижению качества и уменьшению продолжительности жизни.

Остеоартрит (ОА) – наиболее частая форма поражения суставов (мелких, средних, крупных). По данным эпидемиологических исследований российских ученых, ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [1]. В США ОА встречается у 2% населения моложе 45 лет, у 30% в возрасте 45–64 лет и у 63–85% старше 65 лет [2]. По данным официальной статистики, с 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось в 2,5 раза [3]. В 2016 г. общая заболеваемость ОА в Российской Федерации составила 4 285 464 случая, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость – 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [4]. Однако, по мнению большинства специалистов, эти данные не отражают истинную распространенность ОА в нашей стране.

Благодаря клиническим наблюдениям и научным достижениям в области иммунологии, биохимии, генетики и молекулярной биологии были раскрыты и описаны основные патогенетические механизмы заболевания, изучен вклад различных цитокинов в инициацию и прогрессирование ОА. В связи с этим несколько лет назад было предложено новое определение ОА, которое объясняет, почему в патологический процесс вовлекаются все структуры, образующие сустав (хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы). Согласно этому определению ОА – заболевание суставов, в основе которого лежит клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, инициирующие микро- и макроповреждения, активацию неадекватного восстановительного ответа, запускаящие провоспалительные пути врожденного иммунитета. Болезнь начинается как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами (характеризуется деградацией хряща, нарушением ремоделирования кости, формированием остеофитов, воспалением и снижением функции сустава) [5].

Воспаление при ОА может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стой-

кое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации [6]. Характерной жалобой пациентов с ОА является боль (острая или хроническая, преимущественно механическая, у подавляющего большинства – ноцицептивная, разной степени интенсивности и локализации). Учитывая прогноз специалистов в отношении увеличения числа больных с ОА, а значит, и рост затрат на здравоохранение и социальные институты, очевидно, что поиск адекватных и эффективных средств лечения ОА является актуальной задачей. Выбор лечения предполагает анализ факторов риска заболевания, с учетом возраста пациента на момент возникновения болезни или назначения лечения, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), анализ доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать, и многое другое. Лечение должно быть направлено, прежде всего, на уменьшение боли и улучшение функционального состояния пациента.

В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) впервые предложило единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно внедрен во многих странах мира, в т. ч. в России [7, 8]. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств), определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания, эффективности проводимого лечения, с учетом коморбидности. Эти рекомендации являются первым опытом создания подробного алгоритма, который позволяет врачам разных специальностей ориентироваться в многочисленных методах фармакологического и нефармакологического лечения ОА и выбирать адекватную терапию на различных стадиях заболевания. В 2019 г. алгоритм ESCEO был переработан в связи с появлением новых доказательств, в частности, того, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку обеспечивает минимальные (вероятно, клинически не значимые) преимущества у пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава [9, 10].

ТЕРАПИЯ ОА С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ФОКУС НА КОМБИНАЦИЮ ХОНДРОИТИНА И ГЛЮКОЗАМИНА (АРТРА МСМ ФОРТЕ И АРТРА)

Следует отметить, что арсенал лекарственных средств лечения больных ОА существенно расширился. В последние годы широкое распространение получили симптоматические лекарственные средства замедленного действия

(symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA), в первую очередь глюкозамин (ГА) и хондроитинсульфат (ХС). Получены клинические доказательства того, что эти препараты обладают противовоспалительной и анальгетической активностью. При изучении механизма действия установлено, что ХС стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибирует катаболическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшает атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание ХС играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, дающего плотность и упругость хрящевому матриксу. Появились убедительные данные о предотвращении (снижении) неогенеза в хрящевой и синовиальной ткани; показано, что эти препараты при длительном применении способны уменьшить резорбцию субхондральной кости, предотвратить эрозирование суставных поверхностей суставов кистей рук при ОА верхних конечностей и замедлить сужение суставной щели при ОА коленных суставов [11–15].

Экзогенный ГА оказывает непосредственное фармакологическое воздействие на хрящевую ткань и хондроциты при ОА [16–18]: влияет на экспрессию генов хрящевой ткани; обладает антикатаболической активностью [19]; уменьшает продукцию простагландина E2 (PGE2) и препятствует активации сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF-κB), таким образом, ингибируя внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках, что подтверждено *in vitro* [18, 21–23]. ГА препятствует активации провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β), который продуцируется в больших количествах в суставах при ОА [18]. ИЛ-1β является не только мощным провоспалительным цитокином, но и триггером экспрессии факторов воспаления, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей альфа (ФНОα). Способствует увеличению продукции факторов деградации матрикса хряща, прежде всего металлопротеиназы (MMP) и дезинтегрин. ГА снижает экспрессию генов ЦОГ-2, iNOS и микросомальной простагландин Е синтазы-1 (mPGEs1), синтез PGE2 после стимуляции ИЛ-1β, способен контролировать каскад, запускаемый при воспалении [23]. Установлено, что длительное введение ГА внутрь уменьшает разрушение хряща и снижает экспрессию MMP-3 мРНК в моделях *in vitro* [24]. Эти эффекты продемонстрированы *in vitro* для большинства солей ГА и продуктов на их основе. Наиболее распространенной формой ГА является глюкозамин гидрохлорид. Как правило, глюкозамин гидрохлорид используется в комбинации с ХС, их синергичный эффект подтвержден в различных *in vivo* и *in vitro* исследованиях, в т. ч. процитированных выше.

Назначение ГА и ХС (SYSADOA) занимает центральное место в алгоритме лечения ОА ESCO. В ходе клинических исследований убедительно доказано, что SYSADOA обладают симптом-модифицирующим, структурно-модифицирующим, болезнь-модифицирующим эффектами и высоким уровнем безопасности, включены в национальные, в т. ч. в российские, а также в международные клинические реко-

мендации по лечению ОА. Справедливости ради следует отметить, что в Северной Америке (США, Канада) в качестве SYSADOA при лечении ОА широко используются биологически активные добавки (БАД), а в опубликованных в феврале 2020 г. рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по ведению больных ОА суставов рук, коленных и тазобедренных суставов использование ГА не рекомендуется, а ХС условно показан только при ОА суставов кистей [25].

Между тем именно в США было отмечено, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью в коленных суставах [26]. Там же, при участии известного и авторитетного американского эксперта М.С. Hochberg et al. было показано, что комбинация ГА и ХС имеет одинаковую анальгетическую эффективность с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) целекоксибом при лечении и наблюдении за больными ОА коленных суставов в течение 6 мес. [27]. Другими исследователями была подтверждена с помощью МРТ меньшая потеря объема хряща после длительной (24 мес.) терапии комбинацией ХС и ГА в сравнении с контрольной группой, не получавшей лечение [28]. Кроме того, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом длительном (2 года) исследовании было установлено, что комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава по сравнению с монотерапией этими препаратами [29]. Таким образом, был доказан структурно-модифицирующий эффект комбинации ГА и ХС.

Большой вклад в изучение эффективности комбинации ХС и ГА (препарат Артра®) внесли российские ученые. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании, которое проводилось в 7 центрах и включало 375 пациентов с ОА коленных суставов, был подтвержден анальгетический и противовоспалительный эффект комбинации, показана ее высокая безопасность [30]. Другое многоцентровое открытое наблюдательное проспективное масштабное исследование по изучению эффективности комбинации ХС и ГА (Артра®) при неспецифической боли в нижней части спины осуществлено врачами из 22 городов России (46 центров) в реальной клинической амбулаторной практике. Установлено, что на фоне терапии значительно уменьшилась боль в спине, обусловленная преимущественно изменениями в фасеточных суставах, повысилось качество жизни и трудоспособность больных, что привело к снижению потребности или полному отказу от приема НПВП и, как следствие, к снижению неблагоприятных реакций, ассоциированных с приемом НПВП [31].

Поиск эффективных комбинаций продолжается. В конце 1990-х гг. в литературе появились данные об использовании метилсульфонилметана (МСМ) при ОА, как в виде монотерапии, так и в составе комплексных препаратов, содержащих ХС, ГА и гиалуроновую кислоту. МСМ в качестве пищевой добавки широко применяется в Америке для терапии суставной боли, обладает высоким профилем безопасности, МСМ – органическое серосодержащее соединение [32]. Содержит 34% натуральной серы и является

начальным метаболитом диметилсульфоксида. В организме МСМ участвует в процессах поддержания и восстановления соединительной ткани, в синтезе сульфатированных гликозаминогликанов и коллагена [33]. Предполагается, что МСМ может обладать некоторыми противовоспалительными свойствами: ингибирует сигнальный путь ядерного фактора κB , что тормозит местную и системную воспалительную реакцию, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов; обладает антиатеросклеротическими свойствами, может ингибировать синтез простагличина и влиять на метаболизм эйкозаноидов, увеличивает антиоксидантную защиту клеток, снижает окислительный стресс [34–36]. Одно из первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности МСМ на небольшой выборке больных с ОА коленных суставов было проведено в 1998 г. [37]. Уже через 6 нед. лечения МСМ было отмечено уменьшение боли на 82%, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 18%. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что МСМ в дозе 6 г/сут достоверно уменьшает боль по сравнению с плацебо и улучшает функцию суставов без существенных побочных эффектов [38]. В 2011 г. эффективность МСМ в лечении ОА коленных суставов также была подтверждена [39]. Данные 26-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости МСМ при ОА коленных и тазобедренных суставов у 100 больных показали достоверное уменьшение боли и улучшение функции суставов без нежелательных явлений [40]. В другом исследовании были отмечены уменьшение боли и улучшение функции суставов – уже после 4 нед. приема комбинации МСМ с ГА и ХС у пациентов с ОА, принимавших средство по 1 таблетке 2 р/сут в течение 12 нед. Побочные явления не зафиксированы [41].

В России зарегистрировано лекарственное средство Артра® МСМ Форте (1 таблетка содержит 400 мг ХС, 500 мг глюкозамин гидрохлорида, 300 мг МСМ, 10 мг гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). Механизм действия гиалуроновой кислоты при ОА ассоциируется с улучшением амортизационных и реологических свойств синовиальной жидкости, снижением уровня медиаторов воспаления, включая простагличин Е2, с ингибированием продукции матриксных металлопротеиназ, разрушающих структуру внеклеточного матрикса (в частности, коллаген), с протективным действием на процесс синтеза коллагена в хондроцитах. Этим объясняется интерес к данной комбинации. Учеными ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено исследование по изучению эффективности, переносимости и безопасности препарата Артра® МСМ Форте в сравнении с препаратом Артра® у пациентов с ОА коленного сустава при непрерывном приеме в течение 4 мес. В рандомизированное открытое сравнительное исследование были включены 100 больных (мужчины и женщины) в возрасте от 45 до 75 лет, с ОА коленного сустава 2–3-й степени по Kellgren – Lawrence, по 50 человек в каждой группе. Одна группа получала Артру МСМ по 2 таблетки в сутки 1 мес., затем по 1 таблетке в сутки.

Во второй группе пациенты получали Артру по той же схеме. Группы исходно были сопоставимы по основным анамнестическим, клиническим и рентгенологическим показателям. По результатам исследования был сделан вывод: препараты Артра® МСМ Форте и Артра® обладают равной эффективностью в отношении уменьшения интенсивности боли, скованности, улучшения функционального состояния суставов, которые были отмечены через 1 мес. лечения и сохранялись в течение всего периода. Однако Артра® МСМ Форте обладает более быстрым наступлением эффекта у большинства больных уже через 1 мес. лечения. Нежелательные явления, которые потребовали бы отмены препарата, отсутствовали в обеих группах. По мнению исследователей, препарат Артра® МСМ Форте может быть рекомендован для лечения ОА в реальной клинической практике [42].

Спустя 3 года были опубликованы результаты другого российского многоцентрового проспективного наблюдательного (неинтервенционного) 3-месячного исследования эффективности и безопасности применения препаратов Артра и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов, и/или болью в нижней части спины в условиях реальной клинической практики [43]. Всего в исследование было включено 12 171 чел., получивших хотя бы одну дозу этих препаратов. Были использованы три схемы терапии: Артра МСМ Форте 1 мес. + Артра 2 мес., Артра МСМ Форте в течение 3 мес., Артра – 3 мес. В результате через 3 мес. лечения было установлено достоверное уменьшение боли во всех анализируемых группах (анализируемых суставах и спине). Это позволило авторам утверждать, что проводимое лечение комбинацией ХС и глюкозамина гидрохлорида, в т. ч. в комбинации с МСМ, эффективно и безопасно. У получавших Артру МСМ Форте / Артру и Артру МСМ Форте имела тенденция к более эффективному купированию боли при ходьбе, чем в группе пациентов, получавших только Артру. Был сделан вывод, что препараты Артра и Артра МСМ могут быть рекомендованы для лечения не только ОА, но и болей в нижней части спины в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представляется возможным говорить о том, что при своевременном назначении симптом-модифицирующих медленнодействующих препаратов при лечении ОА возможно не только уменьшить боль и страдания пациентов, но и избежать назначения им НПВП или уменьшить дозу и кратность приема этих препаратов, а значит, снизить число неблагоприятных реакций. SYSADOA способны обеспечить замедление прогрессирования ОА коленных суставов, отсрочить или избежать структурных повреждений в суставах, а значит, и необходимости в эндопротезировании. Отличительной чертой SYSADOA является не только их эффективность, но и безопасность, что чрезвычайно важно, поскольку больные ОА, как правило, коморбидные.



Поступила / Received 05.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2020
Принята в печать / Accepted 25.06.2020

1. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. и др. 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.
2. Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J., Anthony J.M., Zhang Y., Wilson P.W. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1994;84(3):351–358. doi: 10.2105/ajph.84.3.351.
3. Балабанова Р.М., Эрдег Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):10–12. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15–21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
5. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Лекция. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., ред. *Боль (практическое руководство для врачей)*. М.: Издательство ПАМН; 2012. 512 с.
7. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi 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). *Seminars Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
8. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., Бургова О.В., Дыдыкина И.С., Дубиков А.И. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641–653. doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653.
9. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N., Branco J., Curtis E. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
10. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.cd013273.
11. Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkin D.J., Hurst R.E. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage "leaky bladder" model of cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483.e13–483.e4. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.010.
12. Hardingham T.E. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl A):3–5. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80004-6.
13. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325.
14. Алексеева Л.И. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата. *Трудный пациент*. 2007;5(4):43–47. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6150/>
15. Largo R., Sanches-Pernaute O., Moreno-Rubio J., Marcos M., Herrero-Beaumont G. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF- κ B dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(Suppl. 4):28–29. doi: 10.1016/S1063-4584(08)60081-3.
16. Hamerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med*. 1989;320(20):1322–1330. doi: 10.1056/NEJM198905183202006.
17. Rovati L.C., Girolami F., Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(3):167–180. doi: 10.1177/1759720X12437753.
18. Kucharz E.J., Kovalenko V., Szántó S., Bruyère O., Cooper C., Reginster J.-Y. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(6):997–1004. doi: 10.1185/03007995.2016.1154521.
19. Reginster J.-Y., Neuprez A., Lecart M.P., Sarlet N., Bruyère O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):2959–2967. doi: 10.1007/s00296-012-2416-2.
20. Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T., Ballanti P., Lanza M., Rovati L.C., Caselli G. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265.
21. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I., Calvo E., Sánchez-Pernaute O., Egido J., Herrero-Beaumont G. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(4):290–298. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1.
22. Guze J.N., Bianchi A., Bécue P., Dauça M., Netter P., Magdalou J., Terlain B., Bordji K. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF- κ B pathway. *FEBS Lett*. 2002;510(3):166–170. doi: 10.1016/s0014-5793(01)03255-0.
23. Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(5):387–394. doi: 10.1016/j.joca.2005.01.003.
24. Taniguchi S., Ryu J., Seki M., Sumino T., Tokuhashi Y., Esumi M. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*. 2012;30(5):673–678. doi: 10.1002/jor.22003.
25. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(2):149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
26. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O'Dell J.R., Hooper M.M., Bradley J.D. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795–808. doi: 10.1056/nejmoa052771.
27. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Moller I., du Souich P., Pelletier J.-P. The Multicentric Osteoarthritis interVention Study with Sysadoc (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:S25. doi: 10.1016/j.joca.2014.02.069.
28. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. 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.
29. Fransen M., Agaliotis M., Nairn L., Votrubec M., Bridgett L., Su S. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
30. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И., Артеменко Н.А., Зоткин Е.Г., Лесняк О.М., Кудрявцева Н.В. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. *РМЖ*. 2005;(24):1637–1640. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Racionalnyy_vybor_bazisnoy_terapii_pri_osteoartroze_Rезультаты_otkrytogo_randomizirovannogo_mnogocentrovogo_issledovaniya_preparata_ARTRA_v_Rossii/ixzz6Q5SW6PTR
31. Алексеева Л., Алексеев В., Баринов А., Синг Г. Новые подходы к лечению неспецифических болей в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):16–20. doi: 10.14412/1995-4484-2016-16-20.
32. Kocsis J.J., Harkaway S., Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;243:104–109. doi: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb25349.x.
33. Engelke U.F., Tangerman A., Willemsen M.A., Moskau D., Loss S., Mudd S.H., Wevers R.A. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by one dimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)C NMR. *NMR Biomed*. 2005;18(5):331–336. doi: 10.1002/nbm.966.
34. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2003;23(1A):453–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12680248/>
35. Alam S.S., Layman D.L. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann NY Acad Sci*. 1983;411:318–320. doi: 10.1111/j.1749-6632.1983.tb47314.x.
36. Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*. 1987;110(1):91–96. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3598341/>
37. Lawrence R. Methylsulfonylmethane (MSM): a double blind study of its use in degenerative arthritis (Abstract). *Int J Anti-Aging Med*. 1998;1:50.
38. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., Buratovich N., Waters R.F. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):286–294. doi: 10.1016/j.joca.2005.10.003.
39. Debbi E.M., Agar G., Fichman G., Ziv Y.B., Kardosh R., Halperin N., Avi E. et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:50. doi: 10.1186/1472-6882-11-50.
40. Pagonis T.A., Givissis P.K., Kritis A.C., Christodoulou A.C. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *Int J Orthopaedics*. 2014;1(1):19–24. Available at: <http://www.ghrnet.org/index.php/ijo/article/view/745>
41. Vidyasagar S., Mukhyapra P., Shashikiran U., Sachidananda A., Rao S., Bairy K.L. et al. Efficacy and tolerability of glucosamine chondroitin sulphate-methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian

- Patients. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*. 2004;(3):61–65. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf?pt04009>.
42. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Пьяных С.Е. Применение АРТРА МСМ Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):49–54. doi: 10.17116/terarkh2015871249-54.
 43. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Лила А.М., Мендель О.И. 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: <http://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2018/09/51.pdf>.
 44. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И. Применение препаратов Артра и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины. *Медицинский совет*. 2019;(9):96–100. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-96-100.
-
- ## References
1. Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V. et al. 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.
 2. Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J., Anthony J.M., Zhang Y., Wilson P.W. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health. Am J Public Health*. 1994;84(3):351–358. doi: 10.2105/ajph.84.3.351.
 3. Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10–12. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
 4. Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
 5. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
 6. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., eds. *Pain (a practical guide for doctors)*. Moscow: Publishing of Russian Academy of Medical Sciences; 2012. 512 p. (In Russ.)
 7. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi 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). *Seminars Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
 8. Denisov L.N., Tsvetkova E.S., Golubev G.S., Bugrova O.V., Dydykina I.S., Dubikov A.I. et al. Algorithm for the treatment of knee osteoarthritis of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). Applicable in Russian clinical practice: joint conclusion of leading Russian specialists and experts (ESCEO) on osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2016;54(6):641–653. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653.
 9. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N., Branco J., Curtis E. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 10. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.cd013273.
 11. Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkin D.J., Hurst R.E. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acute damage “leaky bladder” model of cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483. e13–483.e483E17. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.010.
 12. Hardingham T.E. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl A):3–5. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80004-6.
 13. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325.
 14. Alekseeva L.I. Pharmacotherapy of osteoarthritis: the role and place of chondroitin sulfate. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2007;(5):43–47. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6150/>
 15. Largo R., Sanches-Pernaute O., Moreno-Rubio J., Marcos M., Herrero-Beaumont G. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF- κ B dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(Suppl. 4):28–29. doi: 10.1016/S1063-4584(08)80081-3.
 16. Hamerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med*. 1989;320(20):1322–1330. doi: 10.1056/NEJM198905183202006.
 17. Rovati L.C., Girolami F., Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(3):167–180. doi: 10.1177/1759720X12437753.
 18. Kucharz E.J., Kovalenko V., Szántó S., Bruyère O., Cooper C., Reginster J.-Y. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(6):997–1004. doi: 10.1185/03007995.2016.1154521.
 19. Reginster J.-Y., Neuprez A., Lecart M.P., Sarlet N., Bruyère O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):2959–2967. doi: 10.1007/s00296-012-2416-2.
 20. Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T., Ballanti P., Lanza M., Rovati L.C., Caselli G. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265.
 21. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I., Calvo E., Sánchez-Pernaute O., Egido J., Herrero-Beaumont G. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(4):290–298. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1.
 22. Gouze J.N., Bianchi A., Bécuwe P., Dauça M., Netter P., Magdalou J., Terlain B., Bordji K. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF- κ B pathway. *FEBS Lett*. 2002;510(3):166–170. doi: 10.1016/s0014-5793(01)03255-0.
 23. Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(5):387–394. doi: 10.1016/j.joca.2005.01.003.
 24. Taniguchi S., Ryu J., Seki M., Sumino T., Tokuhashi Y., Esumi M. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*. 2012;30(5):673–678. doi: 10.1002/jor.22003.
 25. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2020;(72):2:149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
 26. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O’Dell J.R., Hooper M.M., Bradley J.D. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795–808. doi: 10.1056/nejmoa052771.
 27. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Moller I., du Souich P., Pelletier J.-P. The Multicentric Osteoarthritis interVention Study with Sysadoc (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:S25. doi: 10.1016/j.joca.2014.02.069.
 28. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. 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-2015-203906.
 29. Fransen M., Agaliotis M., Nairn L., Votrubec M., Bridgett L., Su S. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-203954.
 30. Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel O.I., Artemenko N.A., Zotkin E.G., Lesnyak O.M., Kudryavtseva N.V. Rational choice of background therapy for osteoarthritis. Results of an open, randomized, multicenter study of ARTPA® in Russia. *RMZh = RMJ*. 2005;(24):1637–1640. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stat/Racionalnyy_vybor_bazisnoy_terapii_pri_osteoartroze_Rезультаты_открытого_рандомизированного_многоцентрового_исследования_препарата_ARTPA_v_Rossii/#ixzz6Q5SW6PTR.
 31. Alekseeva L., Alekseev V., Barinov A., Sinh G. New approaches to the treatment of nonspecific low back pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Scientific and practical rheumatology*. 2016;54(1):16–20. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-16-20.
 32. Kocsis J.J., Harkaway S., Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;243:104–109. doi: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb25349.x.
 33. Engelke U.F., Tangerman A., Willemsen M.A., Moskau D., Loss S., Mudd S.H., Wevers R.A. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by one dimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)C NMR. *NMR Biomed*. 2005;18(5):331–336. doi: 10.1002/nbm.966.
 34. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2003;23(1A):453–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12680248/>
 35. Alam S.S., Layman D.L. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann NY Acad Sci*. 1983;411:318–320. doi: 10.1111/j.1749-6632.1983.tb47314.x.
 36. Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*. 1987;110(1):91–96. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3598341/>

37. Lawrence R. Methylsulfonylmethane (MSM): a double blind study of its use in degenerative arthritis (Abstract). *Int J Anti-Aging Med*. 1998;1:50.
38. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., Buratovich N., Waters R.F. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):286–294. doi: 10.1016/j.joca.2005.10.003.
39. Debbi E.M., Agar G., Fichman G., Ziv Y.B., Kardosh R., Halperin N., Avi E. et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:50. doi: 10.1186/1472-6882-11-50.
40. Pagonis T.A., Givissis P.K., Kritis A.C., Christodoulou A.C. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *Int J Orthopaedics*. 2014;1(1):19–24. Available at: <http://www.ghrnet.org/index.php/ijortho/article/view/745>.
41. Vidyasagar S., Mukhyapra P., Shashikiran U., Sachidananda A., Rao S., Bairy K.L. et al. Efficacy and tolerability of glucosamine chondroitin sulphate-methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*. 2004;(3):61–65. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf?pt04009>.
42. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized, open, comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv = Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(12):49–54. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2015871249-54.
43. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Lila A.M., Mendel O.I. A multicenter prospective observational study on the use of ARTHRA MSM Forte and ARTHRA in patients with knee and/or hip osteoarthritis and/or lower back pain (preliminary results). *Difficult patient*. 2018;(1)6:34–41. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2018/09/51.pdf>.
44. Sharapova E.P., Alekseeva L.I. Use of Artra and Artra MSM Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(9):96–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-96-100.

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич, к.м.н., главный врач санатория «Звенигород», 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: alexey-kovalenko@yandex.ru

Information about the authors:

Irina S. Dydykina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of the Safety of Anti-Rheumatic Drugs, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of the Safety of Anti-Rheumatic Drugs, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko, Cand. of Sci. (Med.), Chief Medical Officer of Zvenigorod Sanatorium, 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, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru

Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями

О.В. Добровольская✉, ORCID: 0000-0002-2809-0197, e-mail: olgavdobr@mail.ru

А.О. Ефремова, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: epid@irramn.ru

Н.В. Демин, ORCID: 0000-0003-0961-9785, e-mail: epid@irramn.ru

Н.В. Торопцова, ORCID: 0000-0003-4739-4302, e-mail: torop@irramn.ru

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

Резюме

Введение: снижение минеральной плотности кости (МПК) и риск переломов при ревматических заболеваниях (РЗ) обусловлены патогенетическими механизмами, лежащими в основе РЗ, и воздействием лекарственных препаратов, применяемых для их лечения, на кость.

Цель исследования: оценить состояние МПК, частоту и риск переломов у женщин постменопаузального возраста с различными РЗ.

Материал и методы: в исследование включены 260 женщин в постменопаузе – медиана возраста 61 год (54; 68 лет) с системной склеродермией (ССД), ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА). Пациентки проанкетированы и обследованы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии; всем рассчитан 10-летний риск переломов с использованием алгоритма FRAX®.

Результаты: сниженная МПК обнаружена у 210 (81%) женщин с РЗ, при этом остеопороз (ОП) выявлен у 43% женщин с ССД, 31% – с РА и 17% – с ОА. При всех РЗ ОП чаще встречался в поясничном отделе позвоночника, чем в проксимальном отделе бедра. Частота низкоэнергетических переломов в анамнезе была 35, 29 и 20% у лиц с ССД, РА и ОА соответственно. Самыми частыми переломами среди женщин с ССД и РА были переломы позвонков, а у пациенток с ОА – предплечья. 10-летний риск новых переломов по FRAX® и потребность в противоостеопоротическом лечении у женщин с ОА были меньше, чем у пациенток с ССД и РА ($p < 0,0001$). Среди всех обследованных лиц 44% пациенток нуждались в патогенетической противоостеопоротической терапии, а в реальной практике ее получали 25% женщин. Чаще всего пациентки с РЗ лечились золедроновой кислотой, алендронатом и парентеральной формой ибандроната.

Заключение: частота ОП и 10-летний риск переломов при аутоиммунных РЗ были значительно больше, чем при ОА. Структура низкоэнергетических переломов при РЗ различна: при аутоиммунных процессах и приеме глюкокортикоидов (ГК) значимо чаще происходили компрессионные переломы позвонков. Патогенетическая терапия ОП женщинам в постменопаузе с РЗ проводится недостаточно часто, что может быть причиной повторных низкоэнергетических переломов.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, ревматоидный артрит, системная склеродермия, остеоартрит, FRAX®, риск переломов, потребность в противоостеопоротической терапии

Для цитирования: Добровольская О.В., Ефремова А.О., Демин Н.В., Торопцова Н.В. Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2020;(8):120–127. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-120-127.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bone mineral density and fracture risk in patients with rheumatic diseases

Olga V. Dobrovolskaya✉, ORCID: 0000-0002-2809-0197, e-mail: olgavdobr@mail.ru

Arina O. Efremova, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: epid@irramn.ru

Nikolay V. Demin, ORCID: 0000-0003-0961-9785, e-mail: epid@irramn.ru

Natalia V. Toroptsova, ORCID: 0000-0003-4739-4302, e-mail: torop@irramn.ru

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

Abstract

Introduction: Decrease in bone mineral density (BMD) and risk of fractures in rheumatic diseases (RD) is caused by the pathogenic mechanisms underlying RD and the effects of drugs used to treat them on bone.

Aim of the study: to assess the condition of BMD, frequency and risk of fractures in postmenopausal women with different RD.

Material and methods: The study enrolled 260 women in postmenopause (median age 61 years) (54; 68 year) with systemic scleroderma (SS), rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA). Patients were sanitized and examined using dual energy X-ray absorptiometry; a 10-year risk of fractures was calculated using the FRAX® algorithm.

Results: A reduced BMD was observed in 210 (81%) women with RD, while osteoporosis (OP) was found in 43% of women with SS, 31% of women with RA and 17% of women with OA. In all RD, osteoporosis was more common in the lumbar spine than in the proximal femur. The frequency of low-energy fractures in the anamnesis was 35, 29 and 20 percent for those with SS, RA and OA, respectively. The most frequent fractures among women with SS and RA were vertebral fractures, and in patients with OA - forearm fractures. The 10-year risk of new fractures according to FRAX® and the need for antiosteoporotic treatment in women with OA

was less than in patients with SS and RA ($p < 0.0001$). Of all patients examined, 44% needed pathogenetic antiosteoporotic therapy, and in actual practice 25% of women received it. Patients with RA were most often treated with zoledronic acid, alendronate and parenteral form of ibandronate.

Conclusions: The frequency of OPs and the 10-year risk of fractures in autoimmune RD was significantly higher than in OA. The structure of low-energy fractures in RD is different: in autoimmune processes and glucocorticoids (GC) intake, spinal compression fractures were significantly more common. Pathogenetic treatment for OP in women in post-menopause with RD is not performed frequently enough, which may cause repeated low-energy fractures

Keywords: bone mineral density, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, osteoarthritis, FRAX®, fracture risk, need for anti-osteoporotic therapy

For citation: Dobrovolskaya O.V., Efremova A.O., Demin N.V., Toroptsova N.V. Bone mineral density and fracture risk in patients with rheumatic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):120–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-120-127.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, ревматические заболевания (РЗ) – это группа болезней, протекающих преимущественно с системным или локальным поражением соединительной ткани. В основе патогенеза многих РЗ лежат нарушения различных звеньев аутоиммунитета, а одним из общих и широко применяемых методов терапии является использование ГК. Наиболее часто поражаемыми структурами при РЗ являются суставы, что может приводить к значительным функциональным ограничениям пациентов вплоть до выраженной длительной иммобилизации. Хронический воспалительный процесс, низкая физическая активность и терапия ГК – общепризнанные механизмы снижения минеральной плотности кости (МПК) [1, 2]. Кроме того, для некоторых РЗ характерны нарушения микроциркуляции, различные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящие к мальабсорбции, а также поражение кожных покровов, ухудшающее синтез витамина D, что тоже может влиять на качество костной ткани. Таким образом, снижение МПК, характерное для ОП, может быть патогенетически связано с различными РЗ и рассцениваться как осложнение основного заболевания. В то же время при любом РЗ возможно развитие и первичного ОП, участвующего в формировании неблагоприятного коморбидного фона для основного заболевания. Лечение ОП при РЗ может быть затруднено в связи с полипрагмазией, характерной для большинства пациентов, а также с некоторыми факторами, неблагоприятно влияющими на приверженность терапии, например, с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Последние весьма актуальны для пациентов с системной склеродермией (ССД), среди которых, по нашим данным, частота поражений пищевода может достигать 80% [3], а также для больных, принимающих лекарственные средства, способные вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ. Поскольку к таким препаратам относятся и ГК, и нестероидные противовоспалительные средства, лечение ОП может быть связано с определенными затруднениями практически у всех пациентов с РЗ.

Цель исследования: оценить состояние МПК, частоту и риск переломов у женщин постменопаузального возраста с различными РЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 260 женщин в постменопаузальном периоде – медиана возраста 61 год (54; 68 лет) с РЗ, в том числе 100 пациенток – с ССД, 100 – с ревматоидным артритом (РА) и 60 – с остеоартритом (ОА). Группы были сопоставимы по возрасту, длительности РЗ и количеству сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Не включались лица, имевшие тяжелые сопутствующие заболевания с выраженной органной недостаточностью, с психическими и когнитивными расстройствами. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. До набора материала было получено одобрение Этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Работа проводилась в рамках научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (Пер. № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6).

Участники исследования были опрошены по унифицированной оригинальной анкете. Для определения состояния МПК всем пациенткам выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA, «Hologic» Discovery A, США) в стандартных областях аксиального скелета – поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и проксимальном отделе бедра в целом. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) анализ проводился по Т-критерию, который представляет собой количество стандартных отклонений (СО) от среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Состояние МПК при Т-критерии $\leq -2,5$ СО рассценивалось как ОП, при Т-критерии от -1 до $-2,5$ СО – остеопения, Т-критерий $> -1,0$ СО – норма.

С учетом результатов МПК шейки бедра был рассчитан 10-летний риск переломов по алгоритму FRAX® (Режим доступа: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>; ссылка активна на 23.04.2020 г.).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения STATISTICA for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., USA). Данные проверялись на соответствие закону нормального распределения по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25; 75 перцентиль]). При

● **Таблица 1.** Характеристика пациенток, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Показатель	ССД (1) n = 100	РА (2) n = 100	ОА (3) n = 60	p
Возраст, Ме [25; 75 перцентиль], лет	59 [54; 63]	61 [55; 65]	62 [55; 69]	>0,05
Рост, Ме [25; 75 перцентиль], см	160 [155; 164]	160 [156; 164]	162 [156; 167]	>0,05
Индекс массы тела, Ме [25; 75 перцентиль], кг/м ²	24,3 [22,1; 28,0]	26,8 [24,1; 30,4]	28,7 [24,8; 32,0]	<0,0001
Возраст наступления менопаузы, Ме [25; 75 перцентиль], лет	48 [44; 50]	49 [46; 52]	50 [48; 52]	0,0023
Длительность постменопаузы, Ме [25; 75 перцентиль], лет	12 [6; 17]	11 [5; 17]	12 [4; 19]	>0,05
Длительность РЗ, Ме [25; 75 перцентиль], лет	8 [6; 13]	7 [4; 14]	9 [5; 11]	>0,05
Прием пероральных ГК > 3 мес., n (%)	83 (83)	56 (56)	-	0,0001
Кумулятивная доза ГК, Ме [25; 75 перцентиль], мг (в преднизолоновом эквиваленте)	17436 [8700; 31650]	7675 [3650; 12875]	-	0,0005
Количество сопутствующих заболеваний, Ме [25; 75 перцентиль]	2 [1; 4]	3 [1; 4]	3 [2; 4]	>0,05
Низкоэнергетические переломы (общее количество)	69	66	14	>0,05, p ₁₋₃ = 0,0498 >0,05
Количество пациентов с переломами в анамнезе, n (%)	35 (35)	29 (29)	12 (20)	
• пациенты, имевшие 1 перелом, n (%)	24 (24)	16 (16)	10 (17)	
• пациенты, имевшие 2 перелома, n (%)	5 (5)	7 (7)	2 (3)	
• пациенты, имевшие ≥ 3 переломов, n (%)	6 (6)	6 (6)	0	
Курение в настоящее время, n (%)	5 (5)	0	0	0,017
Суточное потребление кальция, Ме [25; 75 перцентиль], мг	642 [534; 859]	676 [508; 919]	713 [549; 864]	>0,05

сравнении количественных результатов применялись критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, качественных показателей – критерий Фишера и метод хи-квадрат (χ^2). Статистически значимыми различия при парных сравнениях считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сниженная МПК обнаружена у 210 (81%) женщин с РЗ. МПК во всех областях измерения у пациенток с ССД и РА была значимо меньше, чем у женщин с ОА. В то же время больные РА имели в среднем более высокие зна-

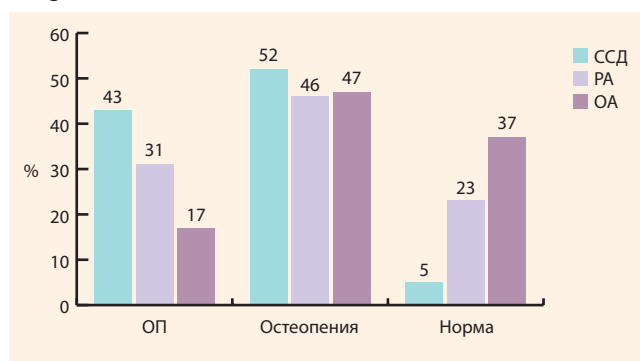
● **Таблица 2.** Значения МПК в различных отделах скелета у пациенток с РЗ (г/см², Ме [25; 75 перцентиль])

● **Table 2.** BMD values in various skeletal sections of patients with RD (g/cm², Ме [25; 75 percentiles])

Область измерения	ССД (1)	РА (2)	ОА (3)	p
Поясничный отдел позвоночника	0,840 [0,758; 0,920]	0,905 [0,765; 1,030]	0,971 [0,823; 1,079]	0,0006 p ₁₋₂ = 0,0085 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,043
Шейка бедра	0,630 [0,571; 0,689]	0,689 [0,604; 0,780]	0,743 [0,618; 0,822]	<0,0001 p ₁₋₂ = 0,0002 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,041
Проксимальный отдел бедра в целом	0,740 [0,678; 0,840]	0,788 [0,709; 0,902]	0,887 [0,791; 0,967]	<0,0001 p ₁₋₂ = 0,0043 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,0013

● **Рисунок 1.** Состояние МПК у женщин с РЗ

● **Figure 1.** BMD condition of women with RD



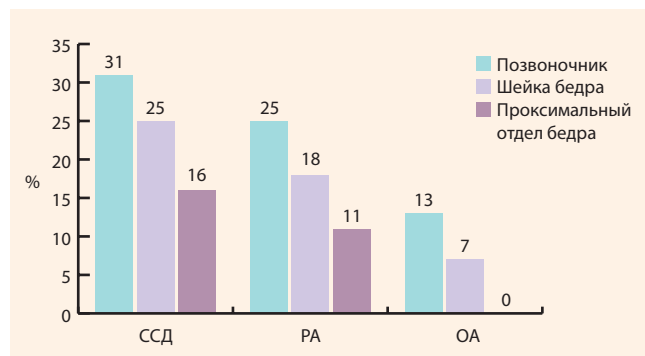
чения МПК как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра по сравнению с лицами, страдающими ССД (табл. 2).

ОП хотя бы в одной области измерения выявлен у 43 (43%) пациенток с ССД, у 31 (31%) – с РА и у 10 (17%) – с ОА ($p = 0,002$). Частота нормальной МПК во всех трех отделах составила 5% у женщин с ССД, 23% – с РА и у 37% – с ОА ($p < 0,0001$) (рис. 1). ОП в двух областях измерения выявлен у 19 (19%) пациенток с ССД, у 16 (16%) – с РА, у 2 (3%) – с ОА ($p = 0,018$). 9 (9%) женщин с ССД и 7 (7%) с РА имели показатели МПК, соответствующие ОП во всех трех отделах, а среди лиц с ОА таковых не было.

У пациенток всех трех групп ОП значимо чаще встречался в поясничном отделе позвоночника по сравнению с проксимальным отделом бедра в целом ($p = 0,019$, $p = 0,016$ и $p = 0,006$ для ССД, РА и ОА соответственно).

● **Рисунок 2.** Частота ОП в различных областях измерения у женщин с РЗ

● **Figure 2.** OA frequency in different measurement areas in women with RD



Различий по частоте ОП в шейке бедра и других областях измерения получено не было, хотя в этой области он выявлялся реже, чем в позвоночнике, и чаще, чем в бедре в целом (рис. 2).

Число больных с переломами в анамнезе было значительно больше среди пациентов с ССД, чем с ОА, – 35 (35%) и 12 (20%) соответственно (табл. 1). Самыми частыми по локализации были переломы тел позвонков и предплечья. У женщин с ОА переломы позвонков происходили значительно реже, а предплечья значительно чаще, чем у пациенток с ССД и РА (табл. 3).

● **Таблица 3.** Структура низкоэнергетических переломов у женщин с РЗ

● **Table 3.** Structure of low-energy fractures in women from RD

Локализация перелома	ССД	РА	ОА	p
Дистальный отдел предплечья	14 (20%)	12 (18%)	9 (64%)	0,0008
Шейка плеча	5 (7%)	4 (6%)	1(7%)	>0,05
Позвонок	35 (51%)	41 (62%)	2 (14%)	0,0047
Другие	15 (22%)	9 (14%)	2 (14%)	>0,05

● **Таблица 4.** 10-летний риск остеопоротических переломов у женщин с РЗ

● **Table 4.** 10-year risk of osteoporotic fractures in women with RD

	ССД n = 98*	РА n = 100	ОА n = 60	p
10-летний риск основных остеопоротических переломов, Ме [25; 75 перцентиль], %	17 [12; 25]	17 [12; 26]	9 [7; 13]	<0,0001
10-летний риск остеопоротических переломов бедра, Ме [25; 75 перцентиль], %	2,2 [0,9; 4,9]	1,8 [0,6; 4,4]	0,6 [0,2; 1,7]	<0,0001
Показатель FRAX® выше ПТВ**, n (%)	60 (61)	49 (49)	5 (8)	<0,0001

* Риск переломов рассчитан для 98 пациенток, так как две женщины были моложе 40 лет.

** ПТВ – порог терапевтического вмешательства.

10-летний риск новых остеопоротических переломов для основных локализаций и отдельно для переломов проксимального отдела бедра был значительно выше как у пациенток с ССД, так и у женщин с РА по сравнению с больными ОА (табл. 4). При парных сравнениях статистических различий по показателям 10-летнего риска переломов между пациентками с ССД и РА не обнаружено.

При сравнении результатов, полученных при расчете 10-летней вероятности переломов, с возраст-зависимой кривой порога терапевтического вмешательства (ПТВ) оказалось, что 114 пациенток (44%) нуждались в патогенетической противоостеопоротической терапии. Высокий риск переломов был выявлен значительно чаще у женщин с ССД и РА по сравнению с пациентками с ОА (табл. 4).

Мы оценили количество лекарственных препаратов и таблеток, принимаемых участницами нашего исследования, которое по всей группе составило 5 (4; 7) и 8 (6; 10) соответственно. Различий между пациентами с разными нозологиями по этим показателям не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 5).

● **Таблица 5.** Количество пероральных препаратов, принимаемых женщинами с РЗ

● **Table 5.** Number of oral drugs used by women with RD

	ССД	РА	ОА
Количество лекарственных препаратов, Ме [25; 75 перцентиль]	5 [4; 7]	5 [4; 6]	7 [5; 10]
Количество таблеток, Ме [25; 75 перцентиль]	10 [7; 13]	9 [6; 13]	11 [8; 14]

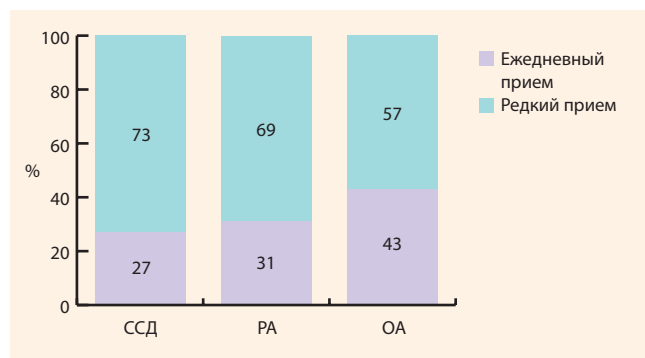
При анкетировании задавались вопросы, касаемые «идеального» режима назначения и пути введения препаратов. Оказалось, что 176 пациенток (68%) предпочли более редкий прием лекарственного средства, а 84 (32%) человек – ежедневный. Различия в предпочитаемом режиме приема лекарственных средств между пациентками с ССД и ОА были статистически значимыми ($p = 0,034$) (рис. 3).

В качестве предпочитаемого пути введения 171 женщина (66%) выбрала парентеральный, а 89 (34%) – пероральный. Парентеральный путь введения препаратов значительно реже выбирали пациентки с ОА по сравнению с больными ССД и РА ($p = 0,01$ и $p = 0,04$ соответственно) (рис. 4).

Комплексная противоостеопоротическая терапия проводилась у 64 (25%) пациенток (у 38 женщин с ССД, у 19 – с РА и 7 – с ОА), в том числе 22 (34%) получали золедроновую кислоту; 19 (30%) – алендронат, 12 (19%) – ибандронат внутривенно, 7 (11%) – ибандронат перорально и 4 (6%) – деносуаб. Длительность лечения в среднем составила 27 месяцев для золедроновой кислоты, 14 месяцев – для ибандроната и 17 месяцев – для алендроната, 9 месяцев – для деносуаба. Только кальций и витамин D принимали 72 (28%) женщины. Из 139 пациенток, лечившихся ГК, 45 (32%) женщин получа-

● **Рисунок 3.** Предпочтительный режим дозирования лекарственного средства

● **Figure 3.** Preferable drug dosing regimen



ли противоостеопоротическую патогенетическую терапию, а 44 (30%) – принимали только препараты кальция и витамина D.

Основными факторами отказа от лечения вообще и плохой приверженности уже начатой терапии пероральными противоостеопоротическими препаратами были в первую очередь заболевания желудочно-кишечного тракта, которые имели 119 (46%) пациенток: различные поражения пищевода – 87 (33%), язвенная болезнь желудка – 9 (4%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – 16 (6%) и сочетанные поражения – 7 (3%) человек.

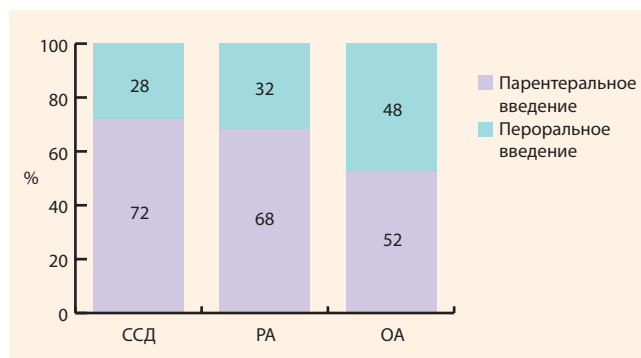
ОБСУЖДЕНИЕ

В наше исследование были включены пациентки с заболеваниями, в значительной мере отличающимися друг от друга, несмотря на принадлежность к одному классу по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: 1) ССД – аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, для которого характерна выраженная полиорганность; 2) РА – аутоиммунное заболевание, поражающее в первую очередь суставной аппарат, при котором могут развиваться и системные проявления; 3) ОА, состояние, относящееся к возраст-зависимой патологии, в основе которой лежит воспаление, патологически изменяющее исключительно суставы и околосуставные структуры. Можно предположить, что при участии в исследованиях лиц 50–75 лет в так называемых «здоровых контролях» в достаточно большом количестве присутствуют лица с ОА, и, следовательно, результаты, полученные нами у пациентов с ОА, близки к полученным другими авторами для контрольных групп.

Частота ОП в нашем исследовании составила 43% у женщин с ССД, 31% – с РА и 17% – с ОА, а абсолютные значения МПК во всех областях измерения были значимо меньше у пациенток с ССД и РА по сравнению с лицами с ОА. В работе E. Koumakis et al. отобранные для обследования женщины с ССД, РА и «здоровый контроль» практически совпали с нашими пациентами по возрасту, при этом длительность РЗ и кумулятивная доза ГК были достоверно больше у женщин с РА по сравнению с ССД,

● **Рисунок 4.** Предпочтительный путь введения лекарственного средства

● **Figure 4.** Preferable route of administration of the drug



при этом величина МПК во всех областях измерения не различалась у пациенток с ССД и РА и была значимо меньше по сравнению с контрольной группой [4]. Частота ОП у женщин с ССД и в контроле совпала с нашими результатами и составляла 41,5% и 17,1% соответственно. У пациенток с РА частота ОП была 42,7%, что было несколько выше, чем в нашей когорте. По частоте переломов также результаты были сходными: 29% в группе пациенток с ССД, 33,3% – с РА и 10,6% – в контроле.

В более раннем исследовании, проведенном J. Avouac et al., у пациентов с ССД и РА МПК была значимо меньше, чем в контрольной группе, а между женщинами с ССД и РА различий получено не было: частота ОП составляла 30% у пациенток с ССД, 32% – с РА и 11% – в контрольной группе [5]. Так же как и в предыдущей цитируемой работе, пациентки с РА имели большую длительность заболевания и более высокую кумулятивную дозу ГК. В нашей выборке МПК у женщин с ССД была значимо меньше по сравнению с пациентками с РА, видимо, это связано с тем, что, хотя длительность заболевания у пациенток с ССД и РА не различалась, но кумулятивная доза ГК у больных ССД была значимо выше, чем у женщин с РА. В то же время частота переломов в исследовании J. Avouac et al. [5] была близка к нашим результатам и составила 35, 33 и 10% у лиц с ССД, РА и в контрольной группе соответственно.

G. Kilic et al. провели сравнительный анализ по величине МПК между женщинами с ССД и РА. В этой работе пациентки не различались по длительности заболевания, но были моложе (средний возраст больных с ССД $50,3 \pm 11,4$ лет, с РА – $50,4 \pm 9,5$ лет). Авторами не получено различий в величине МПК у больных ССД и РА в поясничном отделе позвоночника, а в проксимальном отделе бедра в целом и в шейке бедра МПК у пациенток с ССД была значимо меньше [6].

Оценка риска остеопоротических переломов с использованием алгоритма FRAX® неоднократно демонстрировала, что пациенты с воспалительными РЗ имеют более высокий риск остеопоротических переломов по сравнению с лицами без РЗ. Чаще всего эти исследования включали пациентов с РА. Так, в рамках эпидемио-

логического исследования «Остеоскрининг Россия» был оценен риск основных остеопоротических переломов у 261 женщины с РА, который в среднем составил $18,4 \pm 10\%$, а количество превысивших порог терапевтического вмешательства оказалось равным 48%, что было значительно больше, чем у лиц без РА [7].

В нашем исследовании результаты расчета риска остеопоротических переломов по алгоритму FRAX® и сопоставление их с возраст-зависимой кривой порога терапевтического вмешательства показали, что 49% пациенток с РА нуждались в противоостеопоротической терапии. Эти данные согласуются с работой S. Choi et al., в которой риск переломов у женщин в постменопаузе с РА также рассчитывался с использованием алгоритма FRAX®. Согласно выводам авторов, 55,7% пациенток данной группы нуждались в лечении ОП [8].

Необходимость назначения противоостеопоротической терапии лицам, страдающим РЗ, определяется как патогенезом ОП, развивающимся на фоне хронических воспалительных заболеваний, так и частым применением у таких пациентов ГК, стоящих в первом ряду лекарственных средств, отрицательно воздействующих на кость. В нашем исследовании 53% обследованных лиц принимали пероральные ГК более 3 месяцев и, следовательно, нуждались в профилактике или лечении ОП [9]. Препаратами первого выбора в зависимости от исходной клинической ситуации являются пероральные или парентеральные бисфосфонаты согласно как международным, так и отечественным рекомендациям [10–13].

Несмотря на длительную 50-летнюю историю применения бисфосфонатов при различных формах ОП, вопросы, связанные с этим вариантом патогенетического лечения, сохраняются и в настоящее время. Так, остается нерешенной проблема приверженности противоостеопоротическому лечению, которая по своей значимости поставлена ВОЗ при хронических заболеваниях в один ряд с терапией гипертонической болезни и сахарного диабета. Поражение органов ЖКТ в рамках основного заболевания (что в первую очередь характерно для ССД) или как коморбидный фон снижает приверженность и, следовательно, эффективность терапии ОП при РЗ [14]. Кроме того, большое количество принимаемых пероральных лекарственных форм пациентами с РЗ также может приводить к отказу от терапии ОП вследствие возрастающей частоты возможных фармакокинетических взаимодействий, развития побочных явлений и снижения эффективности. Этим фактом можно объяснить то, что при опросе большинство пациентов предпочитали не ежедневный, а более редкий режим дозирования и парентеральный путь введения препаратов. И если по данным исследования 2014 г., проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, парентеральный путь введения предпочли 47% пациентов [15], то в настоящей работе 66% опрошенных лиц заявили о желании лечиться парентеральными препаратами, причем их было больше среди лиц с ССД и РА (72% и 68%) по сравнению с пациентами с ОА (52%), что во многом связано с наличием у них патологии ЖКТ и потребностью в длительном приеме ульцеро-

генных лекарственных средств (ГК, нестероидные противовоспалительные препараты).

В настоящее время врачи имеют в арсенале противоостеопоротических средств практически «идеальный» по частоте применения препарат – золедроновую кислоту, которую для лечения ОП необходимо вводить всего один раз в 12 месяцев. По данным О.А. Никитинской с соавт., 16% врачей шести специальностей, которые в повседневной практике принимают пациентов с ОП, назначали именно этот противоостеопоротический препарат [16].

Золедроновая кислота по механизму противоостеопоротического действия относится к антирезорбтивным препаратам, по химической структуре представляет собой азотсодержащий бисфосфонат, обладает высоким сродством к минерализованной костной ткани, чем обусловлена селективность ее воздействия на кость. Препарат доказал свою эффективность в профилактике переломов и повышении МПК при постменопаузальном остеопорозе и остеопорозе у мужчин, а также является препаратом выбора при глюкокортикоидном остеопорозе [17–19].

Золедроновая кислота в дозе 5 мг 1 раз в год может применяться как при денситометрически подтвержденном ОП, так и для его профилактики при наличии остеопении и отсутствии низкоэнергетических переломов. По данным M. McClung et al., она предохраняет от потери МПК у постменопаузальных женщин при введении 1 раз в 2 года [20], а в исследовании I.R. Reid et al. было продемонстрировано еще и снижение риска периферических переломов на 34%, переломов позвонков на 55% и любых клинических переломов на 27% у пожилых женщин с остеопенией при введении препарата 1 раз в 18 месяцев [21].

В 2020 г. в России появился новый отечественный воспроизведенный препарат золедроновой кислоты (раствор 5 мг/100 мл для внутривенных инфузий, не требующий дополнительного разведения) – Остеостатикс (регистрационное удостоверение №ЛП-005585), который может применяться так же, как и оригинальный препарат, для профилактики и лечения постменопаузального ОП, ОП у мужчин, профилактики новых остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОП при аутоиммунных РЗ встречается значительно чаще, чем при ОА, при котором его частота сравнима с популяционной. Структура низкоэнергетических переломов при РЗ различна: при аутоиммунных процессах чаще происходят компрессионные переломы позвонков. Патогенетическая терапия ОП женщинам в постменопаузе с РЗ проводится недостаточно часто, что может быть причиной повторных низкоэнергетических переломов.



Поступила / Received 02.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 19.06.2020

- Braun T, Schett G. Pathways for Bone Loss in Inflammatory Disease. *Current Osteoporosis Reports*. 2012;10(2):101–108. doi: 10.1007/s11914-012-0104-5.
- Güler-Yüksel M, Hoes J, Bultink I, Lems W. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcified Tissue International*. 2018;102(5):592–606. doi: 10.1007/s00223-017-0335-7.
- Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., Торопцова Н.В. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Медицинский совет*. 2019;(9):72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-72-79.
- Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A. et al. Trabecular Bone Score in Female Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Rheumatoid Arthritis and Influence of Glucocorticoid Exposure. *The Journal of Rheumatology*. 2014;42(2):228–235. doi: 10.3899/jrheum.140752.
- Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A. et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(12):1871–1878. doi: 10.1002/acr.21761.
- Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016;19(4):405–411. doi: 10.1111/1756-185x.12242.
- Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Насонов Е.Л. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):310–315. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
- Choi S, Kwon S, Jung J, Kim H, Kim S, Kim J. et al. Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(12):507. doi: 10.3390/jcm7120507.
- Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». *Остеопороз и остеопатия*. 2014;17(3):34–37. doi: 10.14341/osteo2014334-37.
- Buckley L, Guyatt G, Fink H, Cannon M, Grossman J, Hansen K. et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(8):1521–1537. doi: 10.1002/art.40137.
- Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):144–151. doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
- Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2018;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А. и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция экспертного совета российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина*. 2019;22(1):57–65. doi: 10.17116/profmed20192201157.
- Messerli M, Aschwanden R, Buslau M, Hersberger K, Arnet I. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:1687–1699. doi: 10.2147/ppa.s142653.
- Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. *ПМЖ*. 2014;22(7):491–494. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/upload/iblock/553/5530c652912857ca104525fbd3b46076.pdf>.
- Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю., Демин Н.В. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2016;(12):31–35. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436616>.
- Sambrook P, Roux C, Devogelaer J, Saag K, Lau C, Reginster J. et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone*. 2012;50(1):289–295. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.024.
- Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporosis International*. 2016;27(11):3289–3300. doi: 10.1007/s00198-016-3654-z.
- Roux C, Reid D, Devogelaer J, Saag K, Lau C, Reginster J. et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011;23(5):1083–1090. doi: 10.1007/s00198-011-1800-1.
- McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou C. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(5):999–1007. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.
- Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/nejma01808082.

References

- Braun T, Schett G. Pathways for Bone Loss in Inflammatory Disease. *Current Osteoporosis Reports*. 2012;10(2):101–108. doi: 10.1007/s11914-012-0104-5.
- Güler-Yüksel M, Hoes J, Bultink I, Lems W. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcified Tissue International*. 2018;102(5):592–606. doi: 10.1007/s00223-017-0335-7.
- Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Toroptsova N.V. Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(9):72–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-72-79.
- Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A. et al. Trabecular Bone Score in Female Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Rheumatoid Arthritis and Influence of Glucocorticoid Exposure. *The Journal of Rheumatology*. 2014;42(2):228–235. doi: 10.3899/jrheum.140752.
- Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A. et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(12):1871–1878. doi: 10.1002/acr.21761.
- Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016;19(4):405–411. doi: 10.1111/1756-185x.12242.
- Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Demin N.V., Feklistov A.Yu., Nasonov E.L. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):310–315. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
- Choi S, Kwon S, Jung J, Kim H, Kim S, Kim J. et al. Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(12):507. doi: 10.3390/jcm7120507.
- Baranova I.A., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M. Basic concept of clinical guidelines «Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years and older». *Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;17(3):34–37. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2014334-37.
- Buckley L, Guyatt G, Fink H, Cannon M, Grossman J, Hansen K. et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(8):1521–1537. doi: 10.1002/art.40137.
- Toroptsova N.V. Review of American college of rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):144–151. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
- Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2018;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.YU., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A. et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya medicina = The Russian journal of preventive medicine*. 2019;22(1):57–65. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20192201157.
- Messerli M, Aschwanden R, Buslau M, Hersberger K, Arnet I. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:1687–1699. doi: 10.2147/ppa.s142653.

15. Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A. Adherence to treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *RMGH = RMJ*. 2014;22(7):491–494. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/upload/iblock/553/5530c652912857ca104525fbd3b46076.pdf>.
16. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Feklistov A.Yu., Demin N.V. Treatment of patients with osteoporosis in clinical practice: the issues of diagnostics and treatment. *Lechashchij vrach = Attending doctor*. 2016;(12):31–35. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436616>.
17. Sambrook P., Roux C., Devogelaer J., Saag K., Lau C., Reginster J. et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone*. 2012;50(1):289–295. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.024.
18. Zhou J., Ma X., Wang T., Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporosis International*. 2016;27(11):3289–3300. doi: 10.1007/s00198-016-3654-z.
19. Roux C., Reid D., Devogelaer J., Saag K., Lau C., Reginster J. et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011;23(3):1083–1090. doi: 10.1007/s00198-011-1800-1.
20. McClung M., Miller P., Recknor C., Mesenbrink P., Bucci-Rechtweg C., Benhamou C. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(5):999–1007. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.
21. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/nejmoa1808082.

Информация об авторах:

Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: epid@irramn.ru; e-mail: olgavdobr@mail.ru

Ефремова Арина Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: epid@irramn.ru

Демин Николай Викторович, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: epid@irramn.ru

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: torop@irramn.ru

Information about the authors:

Olga V. Dobrovolskaya, Cand. of Sci. (Med.), researcher of the Laboratory for Osteoporosis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: epid@irramn.ru; e-mail: olgavdobr@mail.ru

Arina O. Efremova, junior researcher of the Laboratory for Osteoporosis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: epid@irramn.ru

Nikolay V. Demin, junior researcher of the Laboratory for Osteoporosis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: epid@irramn.ru

Natalia V. Toroptsova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Osteoporosis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: torop@irramn.ru

Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов

Н.В. Чичасова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8051-8659, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Г.Р. Имамединова¹, ORCID: 0000-0003-4935-6051, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Ли́ла^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6068-3080, e-mail: sokrat@irramn.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

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

Резюме

В статье обсуждается социальная значимость остеоартрита как заболевания, широко распространенного, развивающегося преимущественно у лиц старшего возраста, что затрудняет проведение противовоспалительной и обезболивающей терапии ввиду частого сочетания в этом возрасте остеоартрита с другими заболеваниями, необходимости лечения коморбидных состояний, что нередко плохо сочетается с проведением системной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Отмечено, что остеоартрит не только ухудшает качество жизни пациентов, но и приводит к уменьшению продолжительности их жизни, что подчеркивает медицинскую и социальную значимость проведения максимально безопасной терапии этого заболевания. Приведены данные об отрицательном влиянии наличия хронической боли на прогрессирование остеоартрита. Обсуждаются негативные стороны использования оральных форм нестероидных противовоспалительных препаратов: развитие нежелательных явлений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, отрицательное влияние на синтез гликозаминогликанов (хондронегативное действие). Обсуждается место топических форм нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении больных остеоартритом в соответствии с рекомендациями международных обществ по использованию топических форм нестероидных противовоспалительных препаратов в ведении больных остеоартритом крупных и мелких суставов. Приведены данные по трансдермальному транспорту топической формы диклофенака – малой молекулы, обладающей липофильными свойствами. Приведены данные об эффективности топических форм диклофенака в сравнении с пероральными формами по данным многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрирована сопоставимая эффективность обеих форм диклофенака при максимальной безопасности топической формы. Рассматривалась особая структура препарата Вольтарен® Эмульгель® (Voltaren® Emulgel), сочетающая свойства геля и крема, что обеспечивает быстрое проникновение трансдермально и более длительное сохранение действующего вещества в зоне воспаления, а также описана особая пролонгированная форма Вольтарена Эмульгеля, создающая дополнительное удобство для применения.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, топические формы нестероидных противовоспалительных препаратов, эффективность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Ли́ла А.М. Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов. *Медицинский совет*. 2020;(8):128–134. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safe therapy of osteoarthritis: place of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs

Natalia V. Chichasova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8051-8659, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Gyuzel R. Imametdinova¹, ORCID: 0000-0003-4935-6051, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6068-3080, e-mail: sokrat@irramn.ru

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

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

Abstract

The article discusses the social significance of osteoarthritis as a widespread disease that develops mainly in older people, which makes it difficult to carry out anti-inflammatory and analgesic therapy due to the frequent combination of osteoarthritis with other diseases at this age, the need to treat comorbid conditions, which is often poorly combined with systemic therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is noted that osteoarthritis not only worsens the quality of life of patients, but also leads to a decrease in the length of their life, which emphasizes the medical and social importance of conducting the safest possible therapy for this disease. Data on the negative impact of the presence of chronic pain on the progression of osteoarthritis are presented. The negative aspects of the use of oral forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs are discussed: the development of adverse events primarily from the gastrointestinal tract and cardiovascular system, the negative effect on the synthesis of glycoaminoglycans («chondronegative effect»). Discusses the place of topical forms of NSAIDs in the treatment of patients with osteoarthritis in accordance with the recommendations of the International society for the use of topical forms of NSAIDs in the management of patients with osteoarthritis of large and small joints. Data on transdermal transport of the topical form of diclofenac, a small molecule with lipophilic properties,

are presented. Data on the effectiveness of topical forms of diclofenac in comparison with oral forms are presented according to numerous randomized controlled trials, and the comparable effectiveness of both forms of diclofenac is demonstrated, with maximum safety of the topical form. A special structure of Voltaren® Emulgel (Voltaren® Emulgel), combining the properties of a gel and cream, which provides rapid transdermal penetration and longer retention of the active substance in the area of inflammation, is described, as well as a special prolonged form of Voltaren® Emulgel, which creates additional convenience for use.

Keywords: osteoarthritis, comorbidity, topical forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs, effectiveness

For citation: Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lila A.M. Safe therapy of osteoarthritis: place of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):128–134. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний человека. Причем в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости во многих странах. Так, по данным крупных когортных и наблюдательных исследований, в США за 10 лет число больных с ОА увеличилось на 6 млн [1]: по оценке данных Фрамингемской когорты, рентгенологический ОА суставов кистей выявлен у 44,2% женщин и 37,7% мужчин [2], а ОА коленных суставов еще в 80-е гг. прошлого столетия был выявлен у 19% лиц старше 45 лет [3]. По данным другого когортного исследования, у ~28% лиц старше 45 лет выявлен ОА коленных суставов и у 28% — ОА тазобедренных суставов [4, 5]. Безусловно, рентгенологические признаки ОА выявляются значительно чаще, чем клинические: имеются данные, что в США до 70% населения в возрасте более 65 лет имеют рентгенологические признаки ОА [6]. Симптоматический ОА суставов кистей, когда имеют место боль и скованность, во Фрамингемской когорте был выявлен даже у молодых: в 14,4% у женщин и в 6,9% у мужчин [2]. У лиц 71 года и старше — у 26,2 и 13,4% соответственно [7]. Симптоматический ОА коленных суставов у лиц старше 45 лет в Фрамингемской когорте выявлен в 7% [3], в когорте Johnston Country OA Project — в 17% [4], а симптоматический ОА тазобедренных суставов был у ~10% лиц в когорте Johnston Country OA Project [5]. По данным Российского крупного эпидемиологического исследования (скринингом было охвачено 76 136 человек в 12 регионах РФ), распространенность ОА в РФ составила 13,3% [8]. Анализ более поздних исследований эпидемиологии свидетельствует о дальнейшем росте распространенности ОА различной локализации [9].

Таким образом, проблема ведения больных ОА заключается и в высокой распространенности заболевания с ростом ее в последние десятилетия, а также в нарастании распространенности ОА у лиц старшего возраста. Известно, что коморбидность при ОА чрезвычайно высока. ОА ассоциируется с высоким риском наличия кардиоваскулярных заболеваний [10], сокращением продолжительности жизни [11]. Это затрудняет ведение больных, т. к. наличие хронической боли требует активной анальгетической терапии. Боль при ОА является фактором усугубления течения сердечно-сосудистых заболеваний [12], причем даже при наличии ОА мелких суставов кистей [13]. Известно, что уменьшение продолжительности жизни у пожилого контингента в равной или даже в большей степени зависит от

интенсивности боли и связанным с ней нарушением функции, чем от наличия или отсутствия жизнеугрожающих заболеваний (например, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и пр.) [14, 15].

Кроме того, клинически симптоматический ОА, по данным обследования более 4 000 больных, средний возраст которых составил $61,1 \pm 9,1$ года, приводил к быстрому развитию деформаций коленных суставов: относительный риск развития деформаций в этой группе больных составил 8,9 (95% доверительный интервал 3,1, 25,5) в сравнении с пациентами с гонартрозом, но не имеющими боли, и с пациентами, имеющими только рентгенологические признаки ОА [16, 17].

МЕСТО ТОПИЧЕСКИХ ФОРМ НПВП В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ

Купирование (или уменьшение интенсивности) боли при ОА становится центральной задачей в терапии этого заболевания, т. к. не только приводит к улучшению качества жизни больного, но и влияет на прогрессирование ОА и продолжительность их жизни.

Проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста осложняется наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек [18, 19]. Системное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) имеет существенные ограничения у больных, имеющих повышенный риск развития осложнений. Они должны применяться короткими курсами, хотя и это не предохраняет от развития осложнения со стороны ЖКТ и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. С учетом хондронегативного действия большинства неселективных НПВП (нсНПВП) на метаболизм суставного хряща [20, 21] предпочтительнее использовать селективные НПВП (сНПВП), что не всегда возможно при высоком риске осложнений со стороны ССС. Парацетамол широко рекомендовался, хотя влияние его на симптомы ОА минимальны (малое уменьшение боли, недостоверное влияние на скованность и функцию), т. к. считалось, что он безопасен и дешев. Однако, по данным систематического обзора (в него включено 18 880 исследований, 665 889 пациентов, принимающих и не принимающих парацетамол), применение парацетамола связано с увеличением риска осложнений со стороны ЖКТ, печени. Лечение парацетамолом в дозе > 3 г/сут ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖКТ-перфораций, язв или

кровотечения, снижением функции почек у женщин при длительном употреблении или приеме > 3 г/сут, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности [22].

Эксперты Международного общества по изучению остеоартрита и остеопороза (ESCEO) [23] в последней редакции 2019 г. алгоритма ведения больных с остеоартритом строго рекомендуют в качестве первого фармакологического шага использовать медленнодействующие симптоматические препараты: SYSDOA (хондропротекторы) и топические НПВП, если у больного не чрезвычайно сильные боли в суставах. Международное общество по изучению ОА (OARSI) в своих рекомендациях 2019 г. по лечению ОА различной локализации строго рекомендует топические НПВП в качестве первого фармакологического шага при гонартрозе [24], а эксперты Американского колледжа ревматологов (ACR) – при ОА коленных суставов и суставов кистей [25].

Топические формы НПВП широко стали использоваться в 90-е гг. XX столетия, когда проводилось сравнение топических НПВП с плацебо, и было показано, что применение НПВП в виде топических форм сопровождается развитием клинического эффекта, достоверно отличающегося от плацебо [26]. Для развития эффекта топической формы НПВП необходимо обеспечение хорошего трансдермального прохождения действующего препарата. На трансдермальное прохождение НПВП влияют различные факторы: топический НПВП должен быть малой молекулой (молекулярный вес < 500 г/моль), что в основном определяет возможность прохождения определенной дозы препарата в единицу времени. Вещество должно быть водорастворимым, иметь хорошую липофильность. Диклофенак, являясь малой молекулой (молекулярный вес 296 г/моль), обладает высокой липофильностью и демонстрирует наивысшее *in vitro* проникновение в кожу по сравнению с другими изученными НПВП [27]. При этом диклофенак, как слабая органическая кислота, обладает и липофильными, и гидрофильными свойствами, что позволяет проникать не только в ткани кожи, но и проходить мембрану клеток, таких как синовиальные клетки сустава [28–30], что обеспечивает противовоспалительное действие топической формы диклофенака. Кроме того, в исследованиях *in vitro* продемонстрировано отсутствие влияния молекулы диклофенака на метаболический баланс протеогликанов и гиалуроновой кислоты в суставном хряще при ОА [31, 32]. Таким образом, при классификации по влиянию НПВП на метаболизм гиалинового хряща диклофенак относят к хондронейтральным молекулам [33].

Клиницисты широко используют топическую форму диклофенака Вольтарен® Эмульгель® (Voltaren® Emulgel®). Особенностью препарата является содержание диклофенака диэтиламина, модифицированного специально для наружного применения, в виде патентованной формы – геля-эмульсии, соединяющего свойства крема и геля. Эта особая форма доставки активного компонента сочетает в себе водную и жировую фазы для активного проникновения через кожный барьер [34].

Высокая эффективность и хорошая переносимость Вольтарена Эмульгеля при лечении хронической и острой боли продемонстрирована результатами серии РКИ и данными метаанализов [35–41].

Большой интерес представляет работа J. Zacher et al. [35], которая продемонстрировала результаты 3-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности 1,16%-ного геля диклофенака диэтиламина при 4-кратном нанесении ($n = 117$) и геля-плацебо ($n = 120$) у больных с ОА коленного сустава старше 45 лет. Достоверное уменьшение боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) было зарегистрировано через неделю от начала исследования в группе больных, получавших Эмульгель, по сравнению с группой плацебо (разница 6 мм, $p = 0,03$). Тенденция к уменьшению боли сохранялась при продолжении лечения, достигнув максимальных значений ко 2-й неделе терапии (разница 11 мм, $p = 0,0002$) и сохранялась на стабильном уровне до окончания периода исследования. Кроме того, отмечено достоверное уменьшение индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) через 2 и 3 недели терапии на 35 и 47% соответственно в группе больных, получавших активный препарат, в группе плацебо – на 20 и 29% соответственно. Положительный эффект от проводимой терапии отметили 70% пациентов, получавших Эмульгель, по сравнению с группой плацебо – 58% пациентов.

При сравнении частоты развития нежелательных явлений (НЯ) статистически достоверной разницы между обеими группами больных не было, включая данные лабораторных параметров. В основном преобладали локальные НЯ: в группе Эмульгеля у 1 пациента – аллергический контактный дерматит, у 2 – раздражение на месте нанесения препарата, однако у 1 пациента было зарегистрировано развитие отека Квинке; в группе плацебо – у 3 пациентов (раздражение на месте нанесения геля, чувство жжения в этой области и аллергический контактный дерматит) [35].

Еще в одном 3-недельном сравнительном двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании проводилась оценка эффективности и переносимости Вольтарена Эмульгеля у пациентов с узелковым ОА (узлы Бушара и Гебердена) ($n = 321$). Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 165$) получали Вольтарен Эмульгель (активный препарат) и плацебо ибупрофена в таблетках; 2-я группа ($n = 156$) – плацебо Вольтарена Эмульгеля и ибупрофен в таблетках (активный препарат). Эмульгель в виде 10-см полоски наносился на кожу 4 раза в день, ибупрофен использовали перорально по 400 мг 3 раза в день. Эффективность оценивали по динамике боли в покое и при движении по 100-мм ВАШ, продолжительности утренней скованности, силе сжатия кистей. Положительная динамика исследуемых параметров была сопоставима в обеих группах. В ходе исследования было отмечено, что НЯ со стороны ЖКТ возникали у пациентов, получавших Эмульгель реже, чем в группе ибупрофена, – 9 и 14% соответственно. При

оценке лабораторных параметров не было выявлено отрицательной динамики по сравнению с исходными данными [33]. Анализ результатов, полученных в ходе проведенных исследований [35, 36], позволил J. Zacher et al. предложить использование Эмульгеля как препарата первого выбора при лечении боли у больных ОА крупных и мелких суставов [36].

Высокая эффективность Вольтарена Эмульгеля продемонстрирована при лечении острой боли [37–41]. Так, в 2015 г. S. Derry et al. обобщили и представили результаты анализа 61 рандомизированного клинического исследования, посвященного оценке клинической эффективности и безопасности местного применения НПВП (гель, спрей, крем) [36]. Результаты двух исследований ($n = 314$) показали, что индекс NNT (Numbers Needed to Treat – число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения $> 50\%$ от исходного уровня) составил для диклофенака Эмульгель 1,8 по сравнению с таковым у кетопрофена 2,5 и ибупрофена 3,9 [37].

Диклофенак диэтиламин 2,32%-ный гель при двух- и трехкратном нанесении в сутки был эффективнее плацебо у 242 больных с острым растяжением связок голеностопного сустава [38]. Более высокий анальгетический эффект 1,16%-ного диклофенака диэтиламина геля в сравнении с плацебо продемонстрирован у 72 пациентов с острой болью в области шеи [39] и по сравнению с траумелем у 449 больных при повреждении связок голеностопного сустава [40].

Результаты исследований и применения в клинической практике Вольтарена Эмульгеля свидетельствуют о его хорошей переносимости. На фоне использования препарата могут возникать локальные НЯ: аллергический и неаллергический контактный дерматит, в отдельных случаях – генерализованная кожная сыпь, аллергические реакции, в т. ч. бронхоспазм, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, что указано в инструкции по применению препарата¹. Однако фототоксические эффекты топических форм диклофенака наблюдаются намного реже, чем при применении местных форм других НПВП [41].

В последние годы при лечении боли в структурах опорно-двигательного аппарата широкое применение получила новая форма диклофенака Вольтарен® Эмульгель® (Voltaren® Emulgel®) 12 часов, гель 2%-ный. Отличительной особенностью препарата является пролонгированное действие однократной дозы до 12 часов, что позволяет уменьшить частоту нанесения до 2 раз в сутки и создает пациенту удобство в применении. Показано, что при нанесении 2%-ного геля Вольтарен® Эмульгель® 2 раза в сутки концентрация действующего вещества в плазме крови соответствует его концентрации при использовании 1%-ного геля при четырехкратном нанесении². Кроме того, введение в формулу усилителя проницаемости, энхансера – олеилового спирта позволяет диклофенаку глубже прони-

кать в подлежащие ткани к суставу³. Было показано, что при топическом нанесении диклофенака на область сустава достигаются эффективные концентрации в таких около-суставных тканях, как мышечная ткань, синовиальная оболочка, синовиальная жидкость [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение крупных суставов при ОА в значительной мере ухудшает качество жизни пациентов за счет наличия хронической боли и функциональных нарушений (ходьба, подъем и спуск по лестнице, выполнение бытовых функций и пр.). Но и поражение мелких суставов кистей также в значительной мере снижает качество жизни больных. Поэтому центральной задачей лечения больных ОА любой локализации является уменьшение (в идеале купирование) боли. В соответствии с рекомендациями ESCO [23] по ведению больных ОА препаратами первой линии должны быть медленнодействующие симптом-модифицирующие средства (SYSADOA), эффект которых развивается медленно, и реальное уменьшение боли отмечается через 3 и более месяца от начала терапии. В этот промежуток времени больной нуждается в назначении быстродействующих симптом-модифицирующих средств (НПВП). С учетом высокой коморбидности больных ОА, частого наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ и ЦСС проведение системной (пероральной) терапии НПВП небезопасно. В этой связи эксперты международных организаций строго рекомендуют до назначения оральных НПВП использовать их топические формы, а в рекомендациях OARSI и ACR топические НПВП рассматриваются как первый фармакологический шаг в лечении ОА коленных суставов и мелких суставов кистей [23–25]. Диклофенак – молекула, давно зарекомендовавшая себя как активный противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий препарат. Его топическая форма – Вольтарен® Эмульгель® при правильном использовании способна вызвать сопоставимый с оральной формой обезболивающий эффект, что показано в многочисленных клинических исследованиях. Наличие формы с пролонгированным действием создает дополнительное удобство для пациента, особенно если он продолжает работать. При этом обеспечивается высокая безопасность терапии. Данную форму диклофенака можно с успехом использовать и при других воспалительных заболеваниях суставов, особенно у больных, имеющих факторы риска развития НЯ при приеме НПВП внутрь. Таким образом, широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия, хорошая переносимость позволяют использовать Вольтарен Эмульгель в качестве симптоматической терапии в лечении острой и хронической боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.



Поступила / Received 12.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарен Эмульгель. Гель для наружного применения 2%. Рег. №ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарен Эмульгель. Гель для наружного применения 2%. Рег. №ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарен Эмульгель. Гель для наружного применения 2%. Рег. №ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.

- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176.
- Haugen I.K., Englund M., Aliabadi P., Niu J., Clancy M., Kvien T.K., Felson D.T. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1581–1586. doi: 10.1136/ard.2011.150078.
- Felson D.T., Naimark A., Anderson J., Kazis L., Castelli W., Meenan R.F. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1987;30(8):914–918. doi: 10.102/art.1789300811.
- Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B., Luta G., Dragomir A.D., Woodard J. et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians. The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2007;34(1):172–180. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216685>.
- Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B., Luta G., Dragomir A.D., Woodard J. et al. Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians. The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2009;36(4):809–815. doi: 10.3899/jrheum.080677.
- Hannan M.T., Felson D.T., Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1513–1517. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852280>.
- Zhang Y., Niu J., Kelly-Hayes M., Chaisson C.E., Aliabadi P., Felson D.T. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(11):1021–1027. doi: 10.1093/aje/kwf141.
- Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. и др. 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.
- Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.
- Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., Myint P.K., Smith T.O. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):938–946. doi: 10.1177/2047487315610663.
- Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S., Harvey P.J., Ravi B., Stanaitis I., Lipscombe L.L. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286.
- Majeed M.H., Ali A.A., Khalil H.A., Bacon D., Imran H.M. A Review of the Pharmacological Management of Chronic Pain in Patients with Heart Failure. *Innov Clin Neurosci.* 2019;16(11–12):25–27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006868>.
- Haugen I.K., Ramachandran V.S., Misra D., Neogi T., Niu J., Yang T. et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from Framingham Heart Study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):74–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203789.
- Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S., Williams S., Iff S., Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M., Judge A., Spector T.D., Hart D. et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1749–1756. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208056.
- White D.K., Niu J., Zhang Y. Is symptomatic knee osteoarthritis a risk factor for a trajectory of fast decline in gait speed? Results from longitudinal cohort study. *Arthr Care Res.* 2013;65(2):187–194. doi: 10.1002/acr.21816.
- Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):2969–2989. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
- 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 Cartilage.* 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Hararfoosh S., Asghar W., Jamal F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/j3vzv2f.
- Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000;131(7):1413–1421. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710.
- Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *PMJ.* 2005;13(8):539–542. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Lechenie_osteoartroza_vliyaniye_na_hryashevuyu_tkany_razlichnykh_protivovospalitelnykh_preparatov/.
- Robert E., Nune V.D., Buckner S., Latchem S. Paracetamol: not safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
- Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- 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.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand? Hip and knee. *Arthr Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142.
- Altman R., Brandt K., Hochberg M., Moskowitz R., Bellamy N., Bloch D.A. et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996;4(4):217–243. doi: 10.1016/s1063-4584(5)80101-3.
- Cordero J.A., Alacron L., Escibano E. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharm Sci.* 1997;86:503–508. doi: 10.1021/js960346.
- Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859–877. doi: 10.1007/s40265-015-0392-z.
- Rainsford K., Kean W., Ehrlich G. Review of the pharmaceutical properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2967–2992. doi: 10.1185/03007990802381364.
- Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2985–2995. doi: 10.1185/030079907X242584.
- Blot L., Marcelis A., Devogelaer J., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, acetophenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000;131(7):1413–1421. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710.
- El Hajjaji H., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Celoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2444–2451. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14677191/>.
- Бадюкин В.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на метаболизм суставного хряща. *PMJ.* 2013;3(2):1657–1661. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vliyaniye_nesteroidnykh_protivovospalitelnykh_preparatov_na_metabolizm_sustavnogo_hryascha.
- Ajazzuddin, Alexander A., Khichariya A., Gupta S., Patel R.J., Giri T.K., Tripathi D.K. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *J Control Release.* 2013;171(2):122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.30.
- Niethard F.U., Gold M.S., Solomon G.S., Liu J.M., Unkauf M., Albrecht H.H., Elvik F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2384–2392. Available at: https://www.gskhealthpartner.com/content/dam/cf-consumer-healthcare/health-professionals/en_IN/pdf/NIETHARD_2005%20OA_KNEE.pdf.
- Zacher J., Burger K.J., Farber L., Grave M., Abberger H., Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol.* 2001;26(1):7–14. doi: 10.1055/s-2001-11369.
- Derry S., Moore R.A., Gaskell H., McIntyre M., Wiffen P.J. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
- Predel H.G., Hamelsky S., Gold M., Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(9):1629–1636. doi: 10.1249/MSS.0b013e318257ed41.
- Predel H.G., Giannetti B., Pabst H., Schaefer A., Hug A.M., Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):250. doi: 10.1186/14712474-14-250.
- González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):979–989. doi: 10.1111/ijcp.12219.
- Diaz R.L., Gardeazabal J., Manrique P., Ratón J.A., Urrutia I., Rodríguez-Sasial J.M., Aguirre C. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis.* 2006;54(5):239–243. doi: 10.1111/j.0105-1873.2006.00797.x.
- Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1623–1634. doi: 10.1080/03007995.2017.1352497.

- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176.
- Haugen I.K., Englund M., Aliabadi P., Niu J., Clancy M., Kvien T.K., Felson D.T. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1581–1586. doi: 10.1136/ard.2011.150078.
- Felson D.T., Naimark A., Anderson J., Kazis L., Castelli W., Meenan R.F. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1987;30(8):914–918. doi: 10.102/art.1789300811.
- Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B., Luta G., Dragomir A.D., Woodard J. et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians. The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2007;34(1):172–180. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216685>.
- Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B., Luta G., Dragomir A.D., Woodard J. et al. Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians. The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2009;36(4):809–815. doi: 10.3899/jrheum.080677.
- Hannan M.T., Felson D.T., Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1513–1517. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852280>.
- Zhang Y., Niu J., Kelly-Hayes M., Chaisson C.E., Aliabadi P., Felson D.T. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(11):1021–1027. doi: 10.1093/aje/kwf141.
- Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya Rheumatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):11–17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.
- Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., Myint P.K., Smith T.O. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):938–946. doi: 10.1177/2047487315610663.
- Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S., Harvey P.J., Ravi B., Stanaitis I., Lipscombe L.L. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286.
- Majeed M.H., Ali A.A., Khalil H.A., Bacon D., Imran H.M. A Review of the Pharmacological Management of Chronic Pain in Patients with Heart Failure. *Innov Clin Neurosci.* 2019;16(11–12):25–27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006868>.
- Haugen I.K., Ramachandran V.S., Misra D., Neogi T., Niu J., Yang T. et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from Framingham Heart Study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):74–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203789.
- Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S., Williams S., Iff S., Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M., Judge A., Spector T.D., Hart D. et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1749–1756. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208056.
- White D.K., Niu J., Zhang Y. Is symptomatic knee osteoarthritis a risk factor for a trajectory of fast decline in gait speed? Results from longitudinal cohort study. *Arthr Care Res.* 2013;65(2):187–194. doi: 10.1002/acr.21816.
- Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):2969–2989. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
- 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 Cartilage.* 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Hararfoosh S., Asghar W., Jamal F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/j3vv2f.
- Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000;131(7):1413–1421. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710.
- Chichasova N.V. Treatment of osteoarthritis: the effect of various anti-inflammatory drugs on the cartilage tissue. *RMZH = RMI.* 2005;13(8):539–542. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/>
- Lechenie osteoartroza vliyaniye na hryashevuyu tkany razlichnykh protivovospalitelnykh preparatov/.
- Robert E., Nune V.D., Buckner S., Latchem S. Paracetamol: not safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
- Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- 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.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand? Hip and knee. *Arthr Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142.
- Altman R., Brandt K., Hochberg M., Moskowitz R., Bellamy N., Bloch D.A. et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996;4(4):217–243. doi: 10.1016/s1063-4584(5)80101-3.
- Cordero J.A., Alacron L., Escibano E. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharm Sci.* 1997;86:503–508. doi: 10.1021/js960346.
- Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859–877. doi: 10.1007/s40265-015-0392-z.
- Rainsford K., Kean W., Ehrlich G. Review of the pharmacological properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2967–2992. doi: 10.1185/03007990802381364.
- Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2985–2995. doi: 10.1185/030079907X242584.
- Blot L., Marcelis A., Devogelaer J., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, acetophenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000;131(7):1413–1421. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710.
- El Hajjaji H., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Celastrol has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2444–2451. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14677191/>.
- Badokin V.V. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the metabolism of articular cartilage. *RMZH = RMI.* 2013;32(2):1657–1661. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/vliyaniye_nesteroidnykh_protivovospalitelnykh_preparatov_na_metabolizm_sustavnogo_hryaschnykh
- Ajazzuddin, Alexander A., Khichariya A., Gupta S., Patel R.J., Giri T.K., Tripathi D.K. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *J Control Release.* 2013;171(2):122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.30.
- Niethard F.U., Gold M.S., Solomon G.S., Liu J.M., Unkauf M., Albrecht H.H., Elvik F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2384–2392. Available at: https://www.gskhealthpartner.com/content/dam/cf-consumer-healthcare/health-professionals/en_IN/pdf/NIETHARD_2005%200A_KNEE.pdf.
- Zacher J., Burger K.J., Farber L., Grave M., Abberger H., Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol.* 2001;26(1):7–14. doi: 10.1055/s-2001-11369.
- Derry S., Moore R.A., Gaskell H., McIntyre M., Wiffen P.J. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
- Predel H.G., Hamelsky S., Gold M., Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(9):1629–1636. doi: 10.1249/MSS.0b013e318257ed41.
- Predel H.G., Giannetti B., Pabst H., Schaefer A., Hug A.M., Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):250. doi: 10.1186/14712474-14-250.
- González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):979–989. doi: 10.1111/ijcp.12219.
- Diaz R.L., Gardeazabal J., Manrique P., Ratón J.A., Urrutia I., Rodríguez-Sasial J.M., Aguirre C. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis.* 2006;54(5):239–243. doi: 10.1111/j.0105-1873.2006.00797.x.
- Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1623–1634. doi: 10.1080/03007995.2017.1352497.

Информация об авторах:

Чичасова Наталия Владимировна, д.м.н., профессор кафедры ревматологии, 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; старший преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Имаметдинова Гюзель Рашидовна, к.м.н., доцент, преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии, 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: sokrat@irramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Rheumatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Senior Lecturer of the Office of Academic Services, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Gyuzel R. Imametdinova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Lecturer of the Office of Academic Services, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, Dr. of Sci. (Med.), professor, director, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; head of the Department of Rheumatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sokrat@irramn.ru

COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко

Б.С. Белов✉, ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru

Н.В. Муравьева, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Г.М. Тарасова, ORCID: 0000-0001-9933-5350, e-mail: verizubgm@gmail.com

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

Резюме

Заболеемость, вызванная новым коронавирусом COVID-19, расценивается мировым сообществом как чрезвычайная ситуация международного значения. Наряду с огромным социальным значением пандемия COVID-19 высветила ряд принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека. Данная проблема чрезвычайно актуальна для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), вследствие их более высокой подверженности инфекционным осложнениям. Достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций у этих больных. Показано, что для пациентов с ИВРЗ, получающих активную противоревматическую терапию, по всей вероятности, не характерен повышенный риск респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. С учетом необходимости постоянного наблюдения за больными, получающими указанную терапию, тем не менее следует избегать неоправданной «профилактической» ее отмены и тем самым повышать риск рецидива основного ИВРЗ. В статье также рассмотрены вопросы, касающиеся применения основных противоревматических препаратов при COVID-19. В настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие терапевтическую и профилактическую эффективность хлорохина или гидроксихлорохина при COVID-19. Тоцилизумаб может рассматриваться в качестве «спасательной терапии» больных острым респираторным дистресс-синдромом в рамках COVID-19, если другие методы лечения не дали результатов или недоступны. Применение барицитиниба у госпитализированных больных пневмонией в рамках COVID-19 следует рассматривать с крайней осторожностью. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований для оценки потенциальной роли барицитиниба для этих пациентов. В условиях отсутствия вакцины против COVID-19 при продолжающейся пандемии абсолютному большинству больных ИВРЗ следует настоятельно рекомендовать проведение вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции. Это связано большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у ревматологических пациентов, особенно с учетом высокой поражаемости респираторного тракта при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, тоцилизумаб, барицитиниб.

Благодарности. Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005)

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко. *Медицинский совет.* 2020;(8):135–143. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-135-143.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 and Rheumatology: so far, so close

Boris S. Belov✉, ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru

Natalia V. Muravyeva, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Galina M. Tarasova, ORCID: 0000-0001-9933-5350, e-mail: verizubgm@gmail.com

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

Abstract

The disease caused by the new coronavirus COVID-19 is considered by the world community as an emergency of international importance. Along with the huge social importance, the COVID-19 pandemic has highlighted a number of principally new clinical and fundamental problems of immunopathology of human diseases. This problem is extremely urgent for patients suffering from immune-inflammatory rheumatic diseases (IIRD) due to their higher exposure to infectious complications. Achieving and maintaining control over the activity of IIRD plays an important role in reducing the incidence of comorbid infections in these patients. It has been shown that patients with IIRD undergoing active anti-rheumatic therapy are most likely not characterized by increased risk of respiratory or other life-threatening complications within COVID-19 compared to the general population. Given the need for continued monitoring of patients receiving these therapy, unjustified “prophylactic” cancellation should nevertheless be avoided, thereby increasing the risk of relapse of major IIRD. The article also discusses the issues related to the use of basic anti-rheumatic drugs in COVID-19. Currently there is no evidence to support the therapeutic and prophylactic efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19. Tocilizumab can be considered as “lifesaving therapy” for patients with acute respiratory distress syndrome in COVID-19, if other treatments

have failed or are unavailable. The use of baricitinib in hospitalized pneumonia patients as part of COVID-19 should be considered with extreme caution. The need for further research to assess the potential role of baricitinib for these patients is highlighted. In the absence of a COVID-19 vaccine in a continuing pandemic, vaccination against influenza and pneumococcal infection should be strongly recommended to the absolute majority of patients with IIRD. This is associated with a high risk of fatal respiratory infection in rheumatological patients, especially given the high respiratory tract involvement in COVID-19.

Keywords: COVID-19, immune inflammatory rheumatic diseases, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, hydroxychloroquine, tocilizumab, baricitinib

Acknowledgments. This publication was prepared as part of the research work on "Comorbid Infections in Rheumatic Diseases and Safety Problems of Anti-Rheumatic Therapy" (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005)

For citation: Belov B.S., Muravyeva N.V., Tarasova G.M. COVID-19 and rheumatology: so far, so close. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(8):135–143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-135-143.

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

ВВЕДЕНИЕ

В конце декабря 2019 г. ВОЗ получила информацию от органов здравоохранения КНР о вспышке новой коронавирусной инфекции, возникшей в г. Ухане (провинция Хубэй), возбудитель которой получил временное название 2019-CoV. 11 февраля 2020 г. ВОЗ предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, COVID-19 (Coronavirus disease-19). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Для данной инфекции было характерным поразительно быстрое и весьма масштабное распространение по всему миру. 30.01.2020 ВОЗ объявила болезнь, ныне называемую COVID-19, чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11.03.2020 – пандемией. Эпидемиологическая картина по состоянию на третью декаду мая 2020 г. была следующей: в мире насчитывалось 215 стран, в которых зарегистрировано около 5 млн случаев заболевания, в том числе более 327 тыс. верифицированных летальных исходов.

Наряду с огромным социальным значением пандемия COVID-19 высветила ряд принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека [1]. В частности, чрезвычайно важно определение взаимосвязей между COVID-19 и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). У ревматологических пациентов частота инфекционных заболеваний повышена из-за нарушения иммунного статуса вследствие как самих ИВРЗ, так и применения препаратов с иммуносупрессивным действием, в связи с чем COVID-19 может представлять особую опасность для этих больных. Кроме того, накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало теоретические предпосылки для «репозиционирования» (drug repurposing) [2] некоторых противоревматических препаратов с целью их применения в терапии данной инфекции и ее осложнений.

В настоящей статье будет представлена информация о рисках вирусных инфекций у больных ИВРЗ с акцентом на последние данные, полученные в период указанной

пандемии, а также рассмотрены вопросы, касающиеся применения основных противоревматических препаратов при COVID-19.

ИНФЕКЦИЯ COVID-19

Коронавирус SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-вирусом длиной около 30 000 нуклеотидов и принадлежит к семейству *Coronaviridae*. Как и некоторые представители этого семейства (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV), данный возбудитель отнесен ко второй группе патогенности. Он содержит 14 открытых рамок считывания, кодирующих 27 белков, и имеет генетическую последовательность, по меньшей мере на 79% сходную с таковой SARS-CoV [3].

Результаты структурного моделирования показали, что у рецептор-связывающего S-белка вируса имеется достаточно высокая аффинность к ангиотензин-превращающему ферменту-2 (АПФ-2) с возможным его использованием как «точки входа» в клетку [4]. Данная аффинность у вируса SARS-CoV-2 в 10–20 раз превышает таковую у SARS-CoV, что объясняет более высокую контагиозность первого. Попадая в кровоток через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева, вирус SARS-CoV-2 в последующем поражает целевые органы – легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют АПФ-2. Основной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких, обширное поражение которых обуславливает тяжесть течения болезни [5]. При этом связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к избыточному накоплению ангиотензина II типа, что играет существенную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита.

Важнейшую патогенетическую роль в развитии COVID-19-ассоциированного нередко жизнеугрожающего поражения внутренних органов играет феномен «цитокинового шторма», который заключается в неконтролируемой гиперпродукции разнообразных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -7, -8, -9, -10, -17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гра-

нулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и т.д., а также хемокинов (CCL-1, -3, -5, -8 и др.), развивающейся в ответ на вирусную инфекцию. Впоследствии происходит системная активация клеток воспалительного ответа, сопровождающаяся прогрессирующим нарастанием продукции цитокинов с дальнейшим формированием «порочного круга». Данный процесс наблюдается при наиболее тяжелых формах COVID-19 [6]. Клиническая картина «цитокинового шторма», вызванного вирусной инфекцией, напоминает таковую при вторичном лимфогистиоцитарном синдроме взрослых, синдроме активации макрофагов (встречающемся в ревматологии в виде осложнения у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, болезнью Стилла взрослых, системной красной волчанкой и др.) и синдроме высвобождения цитокинов при CAR-T-клеточной терапии в онкологии. К основным клинико-лабораторным признакам указанных состояний относят интермиттирующую лихорадку, поражение легких (включая SARS), наблюдаемое в 50% случаев, цитопению и гиперферритинемию [7]. Как указывают китайские авторы, рост концентрации таких биомаркеров «цитокинового шторма», как ИЛ-6, ферритин и D-димер, ассоциировался с тяжестью COVID-19-инфекции и вероятностью летального исхода [8, 9]. Таким образом, феномен «цитокинового шторма» как важнейшее звено патогенеза COVID-19 является одной из фармакотерапевтических «мишеней» у этих пациентов.

Риск инфекции при ИБРЗ

Как отмечалось, повышенный риск инфекции у больных ИБРЗ, по сравнению с общей популяцией, является отражением иммунопатологических нарушений, присущих всем этим заболеваниям, и имеет четкую ассоциацию со степенью активности процесса. По данным регистра Североамериканского консорциума исследователей в области ревматологии (CORRONA), нарастание индекса DAS-28 на 0,6 ед. влекло за собой повышение частоты амбулаторных инфекций на 4% ($p = 0,01$), серьезных инфекций, требовавших госпитализации, – на 25% ($p = 0,03$) [10]. Как показало исследование, выполненное в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных ревматоидным артритом (РА) факторами риска развития пневмонии были высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов ОШ 15,5, $p < 0,001$) и отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов – БПВП (ОШ 5,6, $p < 0,001$). При сочетании обоих факторов риск развития пневмонии повышался до 19,3. К факторам риска развития пневмонии у больных СКВ были отнесены высокая активность воспалительного процесса (ОШ 11,6; $p < 0,001$) и отсутствие лечения цитотоксиками (ОШ 10,5; $p < 0,001$). Сочетание обоих факторов приводило к 4-кратному увеличению риска развития пневмонии (ОШ 48,0; $p < 0,001$) [11]. Следовательно, достижение и сохранение контроля над активностью ИБРЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций у этих пациентов.

АНТИРЕВМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИБРЗ В РАМКАХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В настоящее время нет четких данных, позволяющих говорить о значимом риске специфических осложнений при использовании ибупрофена и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при инфекции COVID-19. Прием этих препаратов в низких дозах и в течение короткого времени достаточно безопасен. Однако, назначая НПВП больным с острыми респираторными вирусными инфекциями, врачу следует иметь в виду возможность развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, особенно у пожилых больных с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить и о свойствах НПВП и парацетамола маскировать один из главных симптомов COVID-19 – лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику этой болезни [12].

Глюкокортикоиды (ГК) играют ключевую роль в лечении ИБРЗ более 70 лет. Тем не менее этим препаратам свойственен широкий спектр нежелательных явлений, включая тяжелые инфекции, и высокий риск развития сопутствующих заболеваний (в частности, сахарного диабета), дополнительно повышающих вероятность инфицирования [13]. В результате применения ГК при вирусных инфекциях дыхательных путей возможно, во-первых, развитие ингибции иммунного ответа и снижение клиренса возбудителя, во-вторых, подавление воспалительной реакции макроорганизма – основной причины поражения легких и развития SARS. Однако в метаанализе от 2019 г., включавшем 10 наблюдательных исследований, выполненных в периоды эпидемий гриппа, авторы отмечают нарастающую летальность (ОР 1,75, $p = 0,0002$), увеличение частоты вторичной бактериальной или грибковой инфекции (ОР 2,0, $p = 0,04$), а также большую продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии (ОР 2,1, $p = 0,0001$) среди больных, получавших ГК [14]. Как указывается во временном руководстве ВОЗ, применение ГК не рекомендовано у больных с COVID-19 при отсутствии других причин¹. Тем не менее, по мнению экспертов международных и национальных научных ревматологических организаций, включая Ассоциацию ревматологов России, больным ИБРЗ, получающим ГК в связи с основным заболеванием, в период пандемии COVID-19 рекомендуется лечение не прерывать, но по возможности максимально снизить дозу препарата [15].

Во многих исследованиях продемонстрировано нарастание частоты инфекций верхних и нижних дыхательных путей на фоне приема БПВП и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с ИБРЗ. Так, в работе итальянских авторов заболеваемость гриппом среди больных РА, псориатическим артритом и спондилоартритами, получавших ГИБП, составила 17%, что в 1,75 раза превышало популяционные данные [16].

¹ World Health Organization. Clinical Management of COVID-2019. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

В аналогичном по дизайну голландском исследовании назначение ингибиторов ФНО- α повышало вероятность развития гриппа у больных РА в 2,4 раза [17]. Однако на основании опубликованной на сегодняшний день информации о новой (SARS-CoV-2) и предыдущих (SARS-CoV, MERS) вспышках, вызванных коронавирусами, отсутствуют убедительные доказательства того, что пациенты с ИБПЗ подвергаются повышенному риску развития указанных инфекций по сравнению с другими нозологиями.

В ретроспективном общенациональном исследовании российские авторы оценили распространенность ИБПЗ среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии 902 пациентов с пневмонией SARS-CoV-2, которым требовалась респираторная поддержка. Различные ИБПЗ, включая РА, системную склеродермию, псориатический артрит, СКВ и анкилозирующий спондилит, были выявлены у 10 (1,1%) больных. Таким образом, частота ИБПЗ в когорте указанных пациентов не превышала таковую в популяции (1–2%) [18].

Итальянскими исследователями опубликованы результаты опроса 320 больных (женщины – 68%, мужчины – 32%, средний возраст 55 ± 14 лет), проживающих в провинции Ломбардия – регионе на севере Италии с самой высокой заболеваемостью COVID-19. РА страдали 57% больных, спондилоартритами – 43%, терапию ингибиторами ФНО- α получали 52%, другие ГИБП – 40%, таргетные БПВП (тБПВП) – 8%. В указанной группе отмечено четыре случая COVID-19, верифицированных при исследовании мазка из зева. Еще у четырех пациентов наблюдалась клиническая симптоматика, схожая с COVID-19. Пять больных имели контакты с заболевшими COVID-19, но все они оставались бессимптомными в течение 2-недельного периода наблюдения. Больным с клиническими и/или лабораторными признаками COVID-19 временно отменяли прием ГИБП или тБПВП и назначали по меньшей мере один курс антибиотикотерапии. Тяжелых респираторных осложнений, рецидивов ИБПЗ и летальных исходов не наблюдали ни в одном случае. Помимо этого, из 700 больных, госпитализированных в региональный медицинский центр с тяжелой формой COVID-19, ни в одном случае не было фактов применения тБПВП или ГИБП. Авторы полагают, что для больных с хроническим артритом, находящихся на лечении тБПВП или ГИБП, по всей вероятности, не характерен повышенный риск респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. С учетом необходимости постоянного наблюдения за больными, получающими указанную терапию, тем не менее следует избегать неоправданной «профилактической» ее отмены и тем самым повышать риск рецидива основного ИБПЗ [19].

По данным A. Tomelleri et al., фоновая терапевтическая иммуносупрессия у больных васкулитами с поражением крупных сосудов не оказывала значимого негативного влияния на течение COVID-19. Следовательно, необходимость приостановления иммуносупрессивной терапии у этих пациентов в период пандемии COVID-19 отсутствует [20].

G. Emmi et al. опросили 458 пациентов (74% женщин, 26% мужчин, средний возраст 56 лет) с ИБПЗ, проживающих в итальянской провинции Тоскана. Среди этих больных 56% получали ГК, 44% – БПВП, из которых 23% – ГК, 5% – колхицин, 41% – ГИБП (из которых 9% – тоцилизумаб ТЦЗ). 13 пациентов сообщили о симптомах, свидетельствующих о SARS-CoV-2-инфекции. Из них у семи был выполнен мазок из носоглотки, и только у одного был положительный результат, у этого же пациента развились тяжелые осложнения SARS-CoV-2.

Таким образом, в исследуемой группе распространенность инфекции SARS-CoV-2 составила 0,22% (0,01–1,21%), что сопоставимо с показателем, наблюдаемым в общей популяции Тосканы [0,20% (0,20–0,21%), $p = 0,597$]. Авторы делают вывод, что пациенты с системными аутоиммунными заболеваниями, по-видимому, не имеют повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению с общей популяцией [21].

АНТИРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Высокая летальность, обусловленная развитием тяжелой полиорганной недостаточности (в первую очередь поражением легких) в рамках COVID-19, послужила поводом для интенсификации исследований эффективности препаратов, назначаемых при других заболеваниях. При этом несомненный интерес представляют широко применяемые в ревматологии противовоспалительные препараты, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19.

Хлорохин и гидроксихлорохин

Синтетические производные хинина – хлорохин (ХЛ) и гидроксихлорохин (ГХ) были внедрены в практику для лечения малярии. Сегодня эти препараты активно используются в терапии ИБПЗ с учетом их иммуномодулирующих свойств. О противовирусном действии ХЛ известно с конца 1960-х гг. В работах *in vitro* применяемый в клинически допустимых концентрациях ХЛ повышал pH эндосом (что препятствует выходу вируса из них внутрь клетки), ингибировал активность толл-подобных рецепторов и ограничивал гликозилирование клеточного рецептора АПФ2 [22–24]. Кроме того, в присутствии ХЛ (или его более активного производного ГХ) S-белок SARS-CoV-2 терял способность связываться с поверхностными ганглиозидами клеток хозяина [25]. Предположительно обусловленное указанными механизмами противовирусное действие препарата послужило обоснованием для его включения в исследования, выполненные и выполняемые сегодня в ряде стран по различным протоколам, в т.ч. в сочетании с противовирусными средствами, на начальной и последующих стадиях COVID-19. В соответствии с полученными предварительными результатами ХЛ оказывал положительное влияние на клиническую и рентгенологическую симптоматику пневмонии, что сопровождалось сокращением длительности пребывания больного в стационаре [26, 27]. В исследованиях *in vitro* на фармако-

кинетических моделях было показано превосходство ГХ над ХЛ более чем в 3 раза. Прием ГХ в стартовой нагрузочной дозе 400 мг дважды в сутки, затем 200 мг дважды в сутки в течение 4 дней предложен как вариант лечения COVID-19 [28].

В то же время итальянские, американские и британские авторы приводят ряд обоснованных возражений по данному вопросу, указывая на необходимость проведения качественных и масштабных РКИ [29–31]. В частности, по-прежнему существует неопределенность в отношении оптимального режима дозирования, быстро обеспечивающего адекватные целевые терапевтические концентрации ГХ, который, как известно, имеет длительный период полувыведения, широкое распространение в крови и тканях, а также медленное (обычно в течение 6 недель) достижение устойчивых концентраций с широкой индивидуальной вариабельностью [32]. Поэтому «...даже в эти трудные и неотложные времена пандемии строгие, правильно и хорошо проведенные рандомизированные контролируемые исследования ГХ будут единственным средством для того, чтобы найти надежные ответы на вопросы, касающиеся оптимального лечения SARS-CoV-2» [33].

22.05.2020 на сайте журнала Lancet американскими учеными были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению применения ХЛ и ГХ в лечении пациентов с COVID-19. В работе были использованы сведения о 96 тыс. пациентов с подтвержденным диагнозом «COVID-19» из 671 госпиталя на шести континентах. 14,9 тыс. пациентов были разделены на четыре группы лечения – ХЛ, ХЛ + макролиды, ГХ и ГХ + макролиды. Все эти пациенты были включены в исследуемые группы в течение 48 ч после постановки диагноза. Контрольная группа составила 81,1 тыс. человек. Среди пациентов, принимавших только ГХ, госпитальная летальность была на уровне 18%, ГХ + макролид – 23,8%, ХЛ – 16,4%, ХЛ + макролиды – 22,2%, в контрольной группе – 9,3%. Частота желудочковых аритмий, развившихся de novo, в указанных группах составила 6,1, 8,1, 4,3, 6,5 и 0,3% соответственно. Авторы отмечают, что «...наши результаты свидетельствуют не только об отсутствии терапевтической пользы, но и о потенциальном вреде при применении схем лечения с ГХ или ХЛ (с макролидом или без него) у госпитализированных пациентов с COVID-19» [34].

Учитывая относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость ГХ при длительном применении, в частности при ИВРЗ, активно обсуждается идея его применения как средства профилактики COVID-19. В то же время A. Mathian et al. сообщили о 17 пациентах с СКВ, заболевших COVID-19, несмотря на длительный (медиана 7,5 лет) прием ГХ. При этом вирусная пневмония была диагностирована у 13 (76%) больных с осложнениями в виде дыхательной недостаточности у 11 (65%) и острого респираторного дистресс-синдрома у 5 (29%). Авторами сделан вывод об отсутствии профилактического эффекта ГХ в отношении COVID-19 у больных СКВ [35]. По данным M. König et al., среди 80 больных СКВ и COVID-19 до заражения данной инфекцией 64% принимали аминоксинолиновые препараты (ГХ или ХЛ). При этом частота госпитали-

зации по поводу COVID-19 не отличалась между больными, использовавшими один из указанных препаратов, и лицами, не принимавшими их (55 и 57% соответственно) [36].

Таким образом, «...в настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие профилактическую эффективность ХЛ или ГХ при COVID-19. Учитывая возможные проблемы, связанные с безопасностью, и вероятность появления ложного чувства защищенности, эффективность профилактики COVID-19 с помощью ХЛ или ГХ должна быть тщательно оценена как в наблюдательных исследованиях, так и в высококачественных РКИ» [37].

Ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6

Как уже упоминалось, SARS-CoV-2, являющийся одним из наиболее тяжелых вариантов течения COVID-19, развивается вследствие массивного высвобождения провоспалительных цитокинов, вызванного реакцией иммунной системы на вирусную репликацию. При этом ключевую роль в формировании «гипервоспалительного статуса» играют ИЛ-1 и ИЛ-6, что делает целесообразным использование ингибиторов данных цитокинов в фармакотерапии SARS-CoV-2. Так, применение рекомбинантного растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 – анакинры в ходе РКИ III фазы при тяжелом сепсисе привело к значительному улучшению выживаемости среди пациентов с признаками синдрома активации макрофагов при отсутствии каких-либо тяжелых нежелательных реакций [38]. A. Aouba et al. сообщили об применении анакинры у 9 больных с умеренной и тяжелой пневмонией в рамках COVID-19 с хорошей клинической эффективностью и переносимостью [39].

В небольшом ретроспективном исследовании, включавшем 21 больного с тяжелым SARS-CoV-2, после применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ 6 – тоцилизумаба (ТЦЗ) в однократной дозе 400 мг наблюдалась нормализация температуры тела, уровня СРБ и числа лимфоцитов, положительная динамика при компьютерной томографии органов грудной клетки и снижение потребности в кислородотерапии [40]. В настоящее время в разных странах (КНР, Италия, Испания, США и др.) проводится несколько РКИ по изучению эффективности ТЦЗ и сарилумаба у больных с пневмонией, сопровождающейся ранней дыхательной недостаточностью и повышением ИЛ-6 в рамках COVID-19². Кроме этого, Минздравом Российской Федерации одобрено проведение РКИ по изучению эффективности и безопасности олокизумаба (ингибитора ИЛ-6) и RPH-104 (ингибитора ИЛ-1) для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19³.

² Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 (TA-COS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>; Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) (TOCIVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>; Tocilizumab to Prevent Clinical Decompensation in Hospitalized, Non-critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonitis (COVIDOSE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331795>; Efficacy of subcutaneous sarilumab in hospitalised patients with moderate-severe COVID-19 infection (SARCOVID). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357808>.

³ Study of the Efficacy and Safety of a Single Administration of Olokizumab and RPH-104 With Standard Therapy in Patients With Severe Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection (COVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>.

P. Toniati et al. приводят результаты применения ТЦЗ у 100 пациентов, последовательно госпитализированных в университетскую клинику г. Брешиа (Италия) с верифицированной COVID-19-пневмонией и SARS-CoV-2, требующим респираторной поддержки. ТЦЗ вводили в дозе 8 мг/кг дважды с 12-часовым интервалом. На 10-е сутки пребывания в стационаре положительная динамика наблюдалась в 77% случаев, ухудшение – в 23%, из которых 20% закончились летально. Зарегистрировано три случая тяжелых нежелательных лекарственных реакций, включавших септический шок – 2 (оба закончились летально) и перфорацию желудочно-кишечного тракта – 1 (потребовалась экстренная операция). По мнению авторов, эффективность ТЦЗ должна быть подтверждена в крупных РКИ. Однако полученные данные заслуживают несомненного «...внимания со стороны коллег, занимающихся тяжелой пневмонией с дыхательной недостаточностью в рамках COVID-19. Своевременное выявление гипервоспалительного статуса и его лечение могут быть решающими факторами в прерывании каскада, приводящего к необратимому повреждению легких и смерти. В этих обстоятельствах ТЦЗ может рассматриваться в качестве спасательной терапии, если другие методы лечения не дали результатов или недоступны» [41].

Барицитиниб

SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. В регулировании указанного процесса принимают непосредственное участие Numb-ассоциированные киназы – AP-2-ассоциированная протеинкиназа (AAK1) и циклин-G-ассоциированная киназа (GAK) [42]. Ингибирование AAK1 может прервать как проникновение вируса в клетку, так и внутриклеточную сборку вирусных частиц [43]. Показано, что высокой аффинностью обладают шесть ингибиторов AAK1, к которым относятся применяемые в онкологии эрлотиниб, сунитиниб, русолитиниб и федратиниб. Данные препараты адекватно подавляют инфицирование клеток вирусами Денге, Эбола и респираторно-синцитиальными вирусами [44], но только в токсичных для макроорганизма дозах. В то же время ингибитор янус-киназ 1/2 типов барицитиниб (БАРИ) эффективно блокирует активность AAK1 и GAK при назначении препарата в терапевтических дозах (в частности, для больных РА), т.е. 2–4 мг/сут [45]. Однако блокада сигнального пути JAK/STAT приводит к торможению интерферон-опосредованного противовирусного ответа, что потенциально может способствовать развитию SARS-CoV-2-инфекции. Более того, полагают, что указанный механизм связан с повышенным риском развития герпес-вирусных инфекций, частота которых в отделениях интенсивной терапии достигает 10% при внебольничной пневмонии и 5% – при вентилятор-ассоциированной пневмонии [46]. Как ожидается, частота последних может нарастать у больных с нарушенным иммунитетом при лечении ингибиторами янус-киназ. К тому же необходимо иметь в виду, что течение COVID-19 осложняется вторичной инфекцией в 50% случаев [47]. В литературе имеется одно сообщение об успешном

применении БАРИ в дозе 4 мг/сут в течение 2 недель в сочетании с противовирусной терапией (лопинавир/ритонавир) у госпитализированных больных с пневмонией средней степени тяжести в рамках COVID-19 [48]. Однако другие авторы полагают, что применение БАРИ у указанных пациентов следует рассматривать с крайней осторожностью. На сегодняшний день БАРИ не может рассматриваться в качестве идеального препарата выбора для лечения COVID-19 [49]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли препарата в терапии пневмонии тяжелого течения в рамках COVID-19 [50].

ВАКЦИНАЦИЯ

Решить все проблемы, связанные с инфекциями в различных областях медицины, только с помощью антиинфекционных препаратов невозможно. Наиболее эффективным и экономичным средством профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями является иммунизация. В настоящее время более 40 фармацевтических компаний и академических учреждений во всем мире начали работу по созданию вакцины против COVID-19 [51]. Однако после разработки вакцины необходимо проведение клинических исследований с целью оценки ее безопасности, иммуногенности и эффективности, что требует достаточно длительного периода времени. По мнению экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 абсолютному большинству больных ИБПЗ следует настоятельно рекомендовать проведение вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции⁴. Это связано большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у ревматологических пациентов, особенно с учетом высокой поражаемости респираторного тракта при COVID-19. Иммуногенность и безопасность упомянутых вакцин доказаны в ходе многочисленных исследований при различных ИБПЗ [52].

Вышеуказанная точка зрения находится в полном соответствии с позицией ВОЗ, опубликовавшей 20.03.2020 руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе. Одним из основополагающих принципов, изложенных в данном руководстве, является приоритизация иммунизации восприимчивых групп населения вакцинами против пневмококковой инфекции и сезонного гриппа⁵. Кроме того, в совместном заявлении ВОЗ и ЮНИСЕФ от 20.04.2020 было подчеркнуто, что во время пандемии COVID-19 крайне важно сохранить услуги плановой иммунизации⁶.

⁴ EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. Available at: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm.

⁵ Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance-OLD/coronavirus-disease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe-OLD/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-20-march-2020>.

⁶ Совместное заявление ВОЗ и ЮНИСЕФ – Во время пандемии COVID-19 крайне важно сохранить услуги плановой иммунизации. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/statements/2020/whounicef-joint-statement-maintaining-routine-immunization-services-vital-during-the-covid-19-pandemic>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 представляет собой не только чрезвычайную ситуацию в мировом здравоохранении, но и важнейший фактор глобально-исторических процессов. Данная проблема чрезвычайно актуальна для больных ИВРЗ с учетом более высокой подверженности последних инфекционным осложнениям. По мнению академика

РАН Е.Л. Насонова, уникальные знания, накопленные в ревматологии в отношении иммунопатологии ИВРЗ и их фармакотерапии, будут востребованы современной медицинской наукой для борьбы с серьезным вызовом человечеству – пандемией COVID-19 [1].



Поступила / Received 10.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2020
Принята в печать / Accepted 28.05.2020

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.
2. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0.
3. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
4. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020;2020.01.26.919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
7. Seguin A., Galicier L., Boutboul D., Lemiale V., Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294–1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
8. Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *MedRxiv*. 2020;03.01.20029769. doi: 10.1101/2020.03.01.20029769.
9. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;2020:10.1002/jmv.25770. doi: 10.1002/jmv.25770.
10. Au K., Reed G., Curtis J.R., Kremer J.M., Greenberg J.D., Strand V., Furst D.E. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785–791. doi: 10.1136/ard.2010.128637.
11. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: автореф. дисс. канд. мед. наук. М.; 2009. 24 с.
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лила А.М. Вызывают ли НПВП специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2). Режим доступа: https://rheumatolog.su/media/media/2020/04/03/npr_2020_2.pdf.
13. Schenfeld J., Iles J., Trivedi M., Accortt N.A. Dose relationship between oral glucocorticoids and tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalized infectious events among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(7):1075–1082. doi: 10.1007/s00296-017-3679-4.
14. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Liang B.M., Liang Z.A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
15. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуно-воспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Режим доступа: https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezni_i_r_poslednyaya_versiya_0.pdf.
16. Bello S.L., Serafino L., Bonali C., Terlizzi N., Fanizza C., Anechino C., Lapaldula G. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo*. 2012;64(5):299–306. doi: 10.4081/reumatismo.2012.299.
17. Dirven L., Huizinga T.W., Allaart C.F. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):359–365. doi: 10.3109/03009742.2012.670729.
18. Moiseev S., Avdeev S., Brovko M., Yavorovskiy A., Novikov P.I., Umbetova K. et al. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217676.
19. Monti S., Balduzzi S., Delvino P., Bellis E., Quadrelli V.S., Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667–668. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424.
20. Tomelleri A., Sartorelli S., Campochiaro C., Baldissera E.M., Dagna L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis*. 2020;2020:annrheumdis-2020-217600. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600.
21. Emmi G., Bettiol A., Mattioli I., Silvestri E., Di Scala G., Urban M.L. et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;2020:102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575.
22. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viral J*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
23. Devaux C.A., Rolain J.-M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Ag*. 2020;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
24. Savarino A., Trani L.D., Donatelli I., Cauda R., Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):67–69. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9.
25. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
26. Chen Z., Hu J., Zhang Z., Jiang S., Han S., Yan D. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
27. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
28. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;2020:ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
29. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279–283. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005.
30. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432.
31. Graef E.R., Liew J.W., Putman M.S., Simard J.F., Sirotich E., Berenbaum F. et al. *Festina lente*: hydroxychloroquine, COVID-19 and the role of the rheumatologist. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):734–736. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217480.
32. Perinel S., Launay M., Botelho-Nevers É., Diconne E., Louf-Durier A., Lachand R. et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394.
33. Monti S., Montecucco C. Can hydroxychloroquine protect patients with rheumatic diseases from COVID-19? Response to: 'Does hydroxychloroquine prevent the transmission of COVID-19?' by Heldwein and Calado and 'SLE, hydroxychloroquine and no SLE patients with COVID-19: a comment' by Joob and Wiwanitkit. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217524.
34. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
35. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumer M., Cohen-Aubart F., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):837–839. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566.
36. König M.F., Kim A.H., Scheetz M.H., Graef E.G., Liew J.W., Simard J. et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does

- not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217690. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217690.
37. Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020;23(5):613–619. doi: 10.1111/1756-185X.13842.
 38. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A. et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
 39. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., Verdon R., Bergot E., Martin-Silva N., Justet A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217706. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
 40. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 41. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyper-inflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
 42. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 43. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
 44. Bekerman E., Neveu G., Shulla A., Brannan J., Pu S.-Y., Wang S. et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1338–1352. doi: 10.1172/JCI89857.
 45. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A., Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30–e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
 46. Kelesidis T., Mastoris I., Metsini A., Tsiodras S. How to approach and treat viral infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:321. doi: 10.1186/1471-2334-14-321.
 47. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 48. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Strobboni P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30228-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
 49. Praveen D., Puvvada R.C., Aanandhi M. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.
 50. Favalli E.G., Biggioggero M., Maioli G., Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30262-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0.
 51. Zhang J., Zeng H., Gu J., Li H., Zheng L., Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):E153. doi: 10.3390/vaccines8020153.
 52. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.

References

1. Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.
2. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0.
3. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
4. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020;2020.01.26.919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
7. Seguin A., Galicier L., Boutboul D., Lemiale V., Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294–1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
8. Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *MedRxiv*. 2020;03.01.20029769. doi: 10.1101/2020.03.01.20029769.
9. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;2020.10.1002/jmv.25770. doi: 10.1002/jmv.25770.
10. Au K., Reed G., Curtis J.R., Kremer J.M., Greenberg J.D., Strand V., Furst D.E. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785–791. doi: 10.1136/ard.2010.128637.
11. Polyanskaya M.V. *Pneumonia in rheumatic patients: frequency of occurrence, clinical pattern, risk factors: extended abstract of Cand. Sci. (Med.) Dissertation*. Moscow; 2009. 24 p. (In Russ.)
12. Karateev A.E., Nasonov E.L., Lila A.M. Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2). (In Russ.) Available at: https://rheumatolog.su/media/media/2020/04/03/npr_2020_2.pdf.
13. Schenfeld J., Iles J., Trivedi M., Accortt N.A. Dose relationship between oral glucocorticoids and tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalized infectious events among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(7):1075–1082. doi: 10.1007/s00296-017-3679-4.
14. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Liang B.M., Liang Z.A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
15. Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V. et al. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and immune (autoimmune) rheumatic diseases. Project of recommendations of the All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia"*. (In Russ.) Available at: https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezni_i_rz_poslednyaya_versiya_0.pdf.
16. Bello S.L., Serafino L., Bonali C., Terlizzi N., Fanizza C., Anechino C., Lapaldula G. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Rheumatismo*. 2012;64(5):299–306. doi: 10.4081/rheumatismo.2012.299.
17. Dirven L., Huizinga T.W., Allaart C.F. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):359–365. doi: 10.3109/03009742.2012.670729.
18. Moiseev S., Avdeev S., Brovko M., Yavorovskiy A., Novikov P.I., Umbetova K. et al. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217676.
19. Monti S., Balduzzi S., Delvino P., Bellis E., Quadrelli V.S., Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667–668. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424.
20. Tomelleri A., Sartorelli S., Campochiaro C., Baldissera E.M., Dagna L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis*. 2020;2020.annrheumdis-2020-217600. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600.
21. Emmi G., Bettiol A., Mattioli I., Silvestri E., Di Scala G., Urban M.L. et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;2020.102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575.
22. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viral J*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
23. Devaux C.A., Rolain J.-M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Ag*. 2020;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
24. Savarino A., Trani L.D., Donatelli I., Cauda R., Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):67–69. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9.
25. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.

26. Chen Z., Hu J., Zhang Z., Jiang S., Han S., Yan D. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
27. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
28. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;2020:ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
29. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279–283. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
30. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432.
31. Graef E.R., Liew J.W., Putman M.S., Simard J.F., Sirotich E., Berenbaum F. et al. *Festina lente*: hydroxychloroquine, COVID-19 and the role of the rheumatologist. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):734–736. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217480.
32. Perinel S., Launay M., Botelho-Nevers E., Diconne E., Louf-Durier A., Lachand R. et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394.
33. Monti S., Montecucco C. Can hydroxychloroquine protect patients with rheumatic diseases from COVID-19? Response to: 'Does hydroxychloroquine prevent the transmission of COVID-19?' by Heldwein and Calado and 'SLE, hydroxychloroquine and no SLE patients with COVID-19: a comment' by Joob and Wiwanitkit. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217524.
34. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
35. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumer M., Cohen-Aubart F., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):837–839. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566.
36. König M.F., Kim A.H., Scheetz M.H., Graef E.G., Liew J.W., Simard J. et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217690. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217690.
37. Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020;23(5):613–619. doi: 10.1111/1756-185X.13842.
38. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A. et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
39. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., Verdon R., Bergot E., Martin-Silva N., Justet A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217706. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
40. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
41. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyper-inflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
42. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
43. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
44. Bekerman E., Neveu G., Shulla A., Brannan J., Pu S.-Y., Wang S. et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1338–1352. doi: 10.1172/JCI89857.
45. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A., Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30–e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
46. Kelesidis T., Mastoridis I., Metsini A., Tsiodras S. How to approach and treat viral infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:321. doi: 10.1186/1471-2334-14-321.
47. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
48. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Strobboni P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30228-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
49. Praveen D., Puvvada R.C., Aanandhi M. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.
50. Favalli E.G., Biggioggero M., Maioli G., Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30262-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0.
51. Zhang J., Zeng H., Gu J., Li H., Zheng S., Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):E153. doi: 10.3390/vaccines8020153.
52. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.

Информация об авторах:

Белов Борис Сергеевич, зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: belovbor@yandex.ru

Муравьева Наталья Валерьевна, научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Тарасова Галина Михайловна, старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: verizubgm@gmail.com

Information about the authors:

Boris S. Belov, Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: belovbor@yandex.ru

Natalia V. Muravyeva, Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Galina M. Tarasova, Leading Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: verizubgm@gmail.com

Междисциплинарный подход к ведению пациентов с хронической подагрой

В.В. Цурко^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8040-3704, e-mail: vvturko@mail.ru

М.А. Громова¹, ORCID: 0000-0002-3757-058X, e-mail: margarita-gromov@mail.ru

Н.В. Малышева¹, ORCID: 0000-0002-3216-9412, e-mail: malyshevan@inbox.ru

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

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

Резюме

Подагра, одна из наиболее распространенных форм воспалительного артрита, характеризуется сильной болью в суставах, которая часто мешает повседневной деятельности. В последние годы продолжают исследования по выяснению ее причин, совершенствованию диагностики, лечения и профилактики. Известно, что подагра обычно возникает в связи с накоплением кристаллов моноурата натрия в суставах из-за высокого уровня сывороточной мочевой кислоты. В 2019 г. в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases* были опубликованы новые данные о методах визуализации и клинической диагностики, основанные на принципах доказательной медицины. Сформулированные экспертами, они были приняты в виде консенсуса Европейской антиревматической лиги (EULAR). В настоящее время Американской коллегией ревматологов (ACR) разработаны новые стратегии лечения и профилактики подагры. 11 мая 2020 г. в журнале *Arthritis & Rheumatology* было представлено руководство по ведению больных подагрой, включая лечение острого приступа подагры, показания к уратснижающей терапии и инструкции по оптимальному ее применению, а также рекомендации по образу жизни и препаратам, которые часто назначаются пациентам с коморбидностью. Целью данного обзора является обобщение текущих знаний с акцентом на последних достижениях в алгоритме ведения пациентов с острой и хронической подагрой.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, клинические рекомендации, диагностика, диета, образ жизни, продукты питания, лечение

Для цитирования: Цурко В.В., Громова М.А., Малышева Н.В. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с хронической подагрой. *Медицинский совет*. 2020;(8):144–152. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-144-152.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interdisciplinary approach to the management of patients with chronic gout

Vladimir V. Tsurko^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8040-3704, e-mail: vvturko@mail.ru

Margarita A. Gromova¹, ORCID: 0000-0002-3757-058X, e-mail: margarita-gromov@mail.ru

Natalia V. Malysheva¹, ORCID: 0000-0002-3216-9412, e-mail: malyshevan@inbox.ru

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

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

Abstract

Gout, one of the most common forms of inflammatory arthritis, is characterized by severe joint pain, which often interferes with daily activities. In recent years, further research on its causes and on improving diagnosis, treatment and prevention has been ongoing. It is known that gout usually occurs due to the accumulation of sodium monourate crystals in joints due to high levels of serum uric acid. In 2019, the *Annals of the Rheumatic Diseases* journal published new data on imaging and clinical diagnostics methods based on the principles of evidence-based medicine. Formulated by experts, they were adopted as a consensus of the European League Against Rheumatism (EULAR). The American College of Rheumatology (ACR) has now developed new strategies to treat and prevent gout. On May 11, 2020, the *Arthritis & Rheumatology* Journal presented guidelines for the management of gout patients, including the treatment of acute gout attack, indications for urate-lowering therapy and instructions for its optimal use, as well as recommendations on lifestyle and drugs that are often prescribed to patients with comorbidity. The purpose of this review is to summarize current knowledge with a focus on recent advances in the algorithm for managing acute and chronic gout patients.

Keywords: gout, hyperuricemia, clinical recommendations, diagnosis, diet, lifestyle, food products, treatment

For citation: Tsurko V.V., Gromova M.A., Malysheva N.V. Interdisciplinary approach to the management of patients with chronic gout. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):144–152. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-144-152.

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

ВВЕДЕНИЕ

Человечество вступило в третье тысячелетие со значительным грузом ревматических заболеваний, распространенность которых имеет тенденцию к росту. Одним из них является подагра – системная тофусная болезнь с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и их воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и /или генетическими факторами. Болезнь поражает представителей различных социально-экономических групп [1, 2].

Последние два десятилетия можно рассматривать как переломные в изучении подагры. Появились рекомендации по диагностике и лечению заболевания Европейской антиревматической лиги (EULAR), затем Британского общества ревматологов (BSR), Американской коллегии ревматологов (ACR) и еще несколько национальных рекомендаций в странах Европы, включая Ассоциацию ревматологов России (APP). В 2019 г. были подвергнуты ревизии рекомендации EULAR 2014 г. и введены новые классификационные критерии диагностики взамен используемых с 1977 г. критериев С. Wallace. А совсем недавно американские эксперты разработали и представили широкой медицинской общественности новые стратегии лечения и профилактики подагры.

Целью данного обзора является обобщение текущих знаний с акцентом на последних достижениях в алгоритме ведения пациентов с острой и хронической подагрой.

РАЦИОНАЛЬНО ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Факторами риска подагры считают: особенности питания (употребление алкоголя и красного мяса), мужской пол, пожилой возраст, избыточную массу тела, метаболический синдром (гиперинсулинемия), прием диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты, циклоспорина, тофусные формы и локализацию их в области узелков Гебердена, полиартикулярный характер суставного синдрома, наследственность. Диагноз «подагра» у родственников первой и второй линии значительно повышает риск ее развития у пробанда. Подагра ассоциируется с почечной недостаточностью, преобладанием гипоксскреции мочевой кислоты (МК) по сравнению с гиперпродукцией. Определен и ряд других модифицируемых факторов риска, которые могут служить триггерами для первого приступа и обострений при интермиттирующем характере суставного синдрома, пациенты часто обращаются за советом по коррекции питания и образа жизни.

Основные принципы изменения пищевых привычек и рекомендации по модификации образа жизни при гиперурикемии и подагре

Эксперты настоятельно рекомендуют:

- 1) Снижать вес, если он избыточный. Нормализация массы тела должна проводиться медленно, так как увеличение кетоновых тел, связанное со строгим голоданием, вызывает ГУ [3].

- 2) Ограничить, а оптимально – совсем отказаться от употребления алкогольных напитков. Избегать пива. Один или два бокала вина в день у мужчин и бокал вина у женщин не увеличивают риск ГУ и подагры и могут снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тем не менее не рекомендуется начинать употреблять алкоголь тем, кто этого не делал ранее, а для пациентов с алкоголизмом потребление алкоголя вообще неприемлемо [4, 5].
- 3) Избегать сладких безалкогольных напитков (лимонада, соков, энергетиков) [6].
- 4) Уменьшить потребление красного мяса: говядины, свинины, баранины (но с употреблением птицы связи не найдено) [7].
- 5) Употреблять рыбу в адекватном количестве. Потребление рыбы, особенно глубоководной, которая богата омега-3 жирными кислотами, имеет очевидные сердечно-сосудистые преимущества, поэтому исключение рыбы только из-за риска подагры не является оправданным [8].
- 6) Увеличить потребление обезжиренных молочных продуктов. Исследования показали, что увеличение потребления продуктов с обезжиренным молоком было связано с уменьшением риска ишемической болезни сердца, гипертонии или сахарного диабета [9].
- 7) Увеличить потребление растительных белков, овощей, бобовых и фруктов. Отмечено, что потребление овощей и бобовых, богатых пуринами, не увеличивает риск ГУ и подагры [10, 11]. Однако некоторые сырые овощи, такие как шпинат, имеют более высокую концентрацию пуринов, чем сырое мясное филе (70 мг/100 г против 58 мг/100 г). Также отмечено, что фрукты, богатые фруктозой, увеличивают риск развития ГУ и подагры. Тем не менее очевидно, что полезные для здоровья эффекты от употребления фруктов превосходят этот риск, но рекомендуется ограничить прием фруктовых соков [4].
- 8) Добавить в ежедневный рацион витамин С в дозе 200–300 мг/сут. Он является ингибитором ксантиноксидазы и может быть эффективен в лечении и профилактике подагры [12].
- 9) Пациентам с подагрой и мочекаменной болезнью (МКБ) в анамнезе следует пить более 2 литров воды в день [13].
- 10) Устранять другие факторы риска ССЗ: не курить, уменьшить потребление соли, вводить физическую активность.

Но в большинстве руководств качество доказательств в отношении рекомендаций по питанию было оценено как «умеренное/низкое» или «очень низкое качество» (помечено как «с» или «b»). В соответствии с британскими и австрийскими руководствами только рекомендации, касающиеся молочных продуктов с низким содержанием жира и добавок витамина С, подтверждаются высококачественными данными [14, 15]. Кроме того, следует отметить, что рекомендации Голландского колледжа врачей общей практики (NHG) не содержат никаких рекомендаций по питанию. Они объясняют это недостаточными доказательствами [16].

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОДАГРЫ С УЧЕТОМ ДОПОЛНЕНИЙ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ (EULAR, 2019 г.)

«Золотым стандартом» диагностики подагры является выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости и/или в содержимом тофусов, что позволяет установить точный диагноз. Кристаллы могут быть обнаружены с помощью поляризованной световой микроскопии в любой синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава у больных с отсутствием определенного диагноза [17]. Пункцировать суставы в диагностических целях можно в острый и межприступный период. Врач должен помнить, что диагноз подагры может быть установлен даже во время бессимптомного межприступного периода – после или между обострениями заболевания [18–20].

Обработка и хранение синовиальной жидкости, а также уратснижающая терапия (УСТ) в некоторых случаях могут повлиять на достоверность анализа и чувствительность обнаружения МУН [20–22]. Однако вовлечение в воспалительный процесс первого плюснефалангового сустава, а также количество приступов острого артрита больше одного существенно увеличивает вероятность диагноза подагры.

У всех пациентов с подозрением на подагру следует определять сывороточный уровень МК. Несмотря на то что ГУ – наиболее важный фактор риска развития этого заболевания, сывороточный уровень МК не является критерием исключения или подтверждения подагры: у многих пациентов с ГУ подагра не развивается, а во время острой атаки болезни уровень МК в сыворотке крови может быть нормальным или даже сниженным, то есть диагноз подагры не следует ставить при наличии только одной ГУ.

Для пациентов с нетипичными клиническими симптомами, когда клинический диагноз подагры является неопределенным, и у которых не было возможности провести поляризационную микроскопию синовиальной жидкости, рекомендуется использовать традиционные и/или передовые методы визуализации для диагностики подагры.

Типичные рентгенологические признаки включают: эрозии как кортикальный дефект с нависающими краями и склеротическим ободком – признак «крыла чайки»; пролиферацию костей; сужение суставной щели, относящееся к поздним проявлениям подагры, и наличие мягкотканых депозитов. Рентгенологические изменения определяются спустя несколько лет от дебюта подагры, поэтому они могут быть полезными в верификации диагноза на более поздних стадиях болезни [23].

Альтернативные методы инструментальной диагностики (УЗИ суставов, двухэнергетическая КТ (ДЭКТ), КТ и МРТ) могут обнаружить отложение уратов, тофусы и эрозию кости. Возможности УЗИ суставов в подтверждении диагноза выше, чем у других доступных методов лучевой диагностики, этот метод диагностики представляет большой интерес из-за его низкой стоимости, широкого распространения и отсутствия экспозиции излучения.

Депозиты уратов могут быть обнаружены по-разному: на поверхности суставного хряща как гиперэхогенная прерывистая полоска, не зависящая от угла осмотра (эффект двойного контура), или в суставной жидкости как плавающие гиперэхогенные гетерогенные очаги, имеющие вид «снежной бури»; в суставном пространстве или вдоль сухожилий в виде гиперэхогенных агрегатов, наводящих на мысль о тофусах [24].

ДЭКТ – перспективный метод, и имеет преимущество в дифференцировании отложений кристаллов МУН и кальцийсодержащего минерала в соединительной ткани по их специфическим свойствам ослабления рентгеновского излучения [25, 26]. ДЭКТ позволяет неинвазивно обнаруживать отложения кристаллов МУН в области суставов или периартикулярно, а также подробно и в деталях исследовать анатомические отделы позвоночника [27–29].

МРТ и обычная КТ обладают способностью идентифицировать отложения кристаллов МУН. МРТ обеспечивает информацию о размерах тофусов, размерах и объемах индуцированного кристаллами воспаления, такого как синовит, и повреждении суставов, включая эрозию кости [30]. КТ также может выявить наличие мягкотканых депозитов промежуточной плотности, но более эффективно для визуализации повреждений костей – внутрикостных эрозий (тофусов). Таким образом, эксперты констатируют, что КТ и МРТ имеют весьма ограниченную пользу для диагностики подагры в клинической практике по сравнению с УЗИ или ДЭКТ [31, 32].

Рекомендовано проводить систематическое обследование всех пациентов с подагрой для выявления сопутствующих заболеваний: ожирения, почечной недостаточности, гипертонии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, диабета и дислипидемии [33].

В исследовании, проведенном на базе кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с целью оценить уродинамику и концентрационную функцию паренхимы у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией (АГ), участвовало 87 пациентов с хроническим подагрическим артритом и АГ. 83% участников исследования – мужчины (средний возраст $55,4 \pm 12,3$ лет), у 30% пациентов – тофусы. Продолжительность подагры составила в среднем 7 лет. АГ 1-й степени была выявлена у 43,7%, 2-й степени – у 36,9%, 3-й степени – у 19,3%. Продолжительность АГ составила в среднем 8 лет. У всех пациентов оценивались маркеры повреждения почек, осадок мочи, осуществлялся расчет СКФ с помощью формулы CKD-EPI, проведена современная высокотехнологичная системная экспертиза нефроурологического состояния на базе комплексной реносцинтиграфии (СЭНС-КР) с углубленным дифференцированным анализом нарушений функции паренхимы почек, верхних и нижних мочевыводящих путей при минимальных лучевых нагрузках (0,6 мЗв) на пациента [34]. У 10 (11,3%) больных подагрой и АГ не было признаков хронической болезни почек (ХБП) (СКФ более 90 мл/мин); ХБП 1–2-й стадии (СКФ более 60 мл/мин) наблюдалась у 56 (64,5%), 3–4-й стадии (СКФ менее 60 мл/мин) – у 21 (24,2%). При развитии ХБП 2–3-й стадии ренорентгенологический параметр D (%)

и признак $ID = G_{calc}/GC < 1$, применяемые в технологии СЭНС-КР, оказались самыми ранними высокочувствительными маркерами относительно застойной гидродинамики в паренхиме даже на фоне полиурического ускорения мочетока в чашечно-лоханочной системе. Устойчиво выраженное замедление скорости выведения мочи на переходе «кора – мозговой слой» было следствием серьезных морфофункциональных нарушений в паренхиме почек в сочетании с латентной инфекцией мочевых путей у 16 больных подагрой с уровнем сывороточного креатинина больше 125 мкмоль/л [35]. Поэтому необходимо выявлять сопутствующие заболевания, особенно ХБП и ССЗ, поскольку они имеют большое терапевтическое значение.

ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ С УЧЕТОМ РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ РЕВМАТОЛОГОВ (ACR, 2020 Г.)

Лечение большинства пациентов с подагрой является далеко не всегда успешным, из них только 50% и менее получают оптимальную терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови. Даже в этом случае доза препарата может оказаться в перспективе недостаточной для эффективного снижения МК до целевого уровня в сыворотке крови [36].

Наиболее эффективно раннее начало лечения острого приступа подагры, обострения на стадии интермиттирующего течения или на фоне хронического суставного синдрома. Основные препараты для лечения приступа острого подагрического артрита – колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и кортикостероиды (перорально, внутрисуставно или внутримышечно) [37].

НПВП являются препаратами первой линии при лечении подагрической атаки, но более чем у 90% пациентов имеется, по крайней мере, одно противопоказание к их назначению. Собственный опыт позволяет отвести особую роль в лечении хронического суставного синдрома мелоксикаму. Препарат обладает способностью селективно ингибировать активность ЦОГ-2, регулирующей синтез простагландинов, в первую очередь в очаге воспаления; в значительно меньшей степени снижает активность ЦОГ-1, участвующей в синтезе простагландинов, защищающей слизистую оболочку желудка и принимающей участие в регуляции кровотока в почках. При приеме внутрь мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, абсолютная биодоступность препарата после однократной дозы составляет 90%, одновременный прием пищи не оказывает влияния, при многократном приеме внутрь в дозах 7,5–15 мг плазменные концентрации пропорциональны дозам. После однократного применения мелоксикама максимальная концентрация его в плазме (C_{max}) достигается в течение 5–6 часов. Средний период полувыведения варьирует от 13 до 25 часов. Препарат характеризуется высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью при удовлетворительном профиле безопасности и переносимости. Важным преимуществом мелоксикама является наличие нескольких лекарственных форм: стандартных таблеток 7,5 и 15 мг и раствора для внутримышечного введения, что существенно облегчает подбор индивидуальной схемы

лечения [38–41]. При наличии выраженного болевого синдрома хорошо зарекомендовала себя так называемая ступенчатая схема, когда в первые 3–5 дней лечения применяется инъекционная форма препарата, а затем пероральная. Применение мелоксикама не повышает риск атеротромботических осложнений, а также не связано со значимым повышением риска развития геморрагического инсульта [42].

Препаратом выбора для лечения острого подагрического артрита является колхицин, который назначают в течение первых 12 часов с момента приступа. Исследование AGREE доказало, что самостоятельный прием пациентом низкой дозы колхицина (1,8 мг) в течение 12 ч с момента начала приступа так же эффективен, как и прием высокой дозы (4,8 мг), но при этом по безопасности сравним с плацебо. В Европе колхицин выпускается в таблетках по 1 мг, поэтому для лечения обострения рекомендуется применение 1 мг колхицина с последующим приемом через час 0,5 мг в первый день. Фармакокинетическое исследование показало, что сильные ингибиторы Р-гликопротеида и (или) изофермента СУР3А4, такие как циклоспорин, кларитромицин, верапамил и кетоконазол, при одновременном приеме с колхицином увеличивают концентрацию колхицина в плазме крови, повышая риск серьезных побочных эффектов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью клиренс колхицина снижен и следует воздерживаться от его назначения, поскольку снижение дозы может стать причиной неправильного терапевтического применения. Кроме того, стоит отметить, что в некоторых странах пациентам с тяжелой почечной недостаточностью колхицин противопоказан [43].

Для купирования обострения можно рекомендовать преднизолон внутрь в дозе 30–35 мг в течение 5 дней или внутримышечные, внутривенные или внутрисуставные инъекции кортикостероидов, имеющих благоприятный профиль безопасности, в особенности у пациентов с моноартритом доступного сустава или при невозможности принимать пероральные препараты [37]. Комбинированную терапию рекомендуют пациентам с тяжелой полиартикулярной подагрой, она включает прием колхицина и НПВП или прием колхицина и кортикостероидов. У пациентов с частыми приступами острого подагрического артрита и при наличии противопоказаний (или неэффективности/плохой переносимости) к применению колхицина, НПВП и кортикостероидов можно использовать блокаторы интерлейкина-1 или адренокортикотропный гормон (АКТГ) [37]. ИЛ-1 α играет решающую роль в воспалении, вызванном отложением кристаллов МУН. Анти-ИЛ-1 β -моноклональное антитело канакиумаб (150 мг подкожно) более эффективно купирует боль, чем триамцинолона ацетонид (40 мг подкожно) у пациентов с приступом острого артрита и наличием противопоказаний, непереносимостью НПВП и/или колхицина. Препарат зарегистрирован в Европе исключительно для использования у пациентов, имеющих противопоказания к колхицину, НПВП и кортикостероидам. Препарат анакинара – антагонист рецептора ИЛ-1, в дозе 100 мг подкожно в течение 3 дней может эффективно снижать интенсивность боли у пациентов с острым при-

ступом. Из-за риска сепсиса у пациентов, принимающих блокаторы ИЛ-1, они противопоказаны при текущем инфекционном заболевании, что предполагает скрининг на скрытые инфекции [44]. В качестве адъювантной терапии рекомендуется использование тематического льда у пациентов при остром приступе подагры.

Профилактическую терапию обострений суставного синдрома при подагре следует проводить в течение первых 3–6 месяцев УСТ. Профилактика обострений артрита с помощью низких доз колхицина (0,5 мг/сут) или низких доз НПВП (напроксен 250 мг 2 раза в день) в течение 6 мес. более эффективна (и без увеличения количества нежелательных явлений), чем профилактика острых приступов в течение 8 недель [37, 45].

Нами было проведено наблюдательное рандомизированное неинтервенционное исследование с целью оценить 12-недельный курс сочетанной уратснижающей терапии аллопурином на фоне профилактического противовоспалительного приема мелоксикама, в которое были включены 143 пациента с установленным диагнозом подагры, пришедших в плановом порядке на амбулаторный прием в течение января – ноября 2019 г. На фоне лечения мелоксикамом в дозе 7,5 мг/сут более чем у 2/3 пациентов не отмечалось ухудшения суставного синдрома при увеличении дозы аллопуринола до 300 мг/сут. К 12-й неделе наблюдения было выявлено достоверное изменение степени выраженности подагрического артрита в сторону снижения болезненности, улучшения показателей подвижности, улучшения качества жизни, включая уход за собой, привычную повседневную деятельность, уменьшение тревоги и депрессии. Кроме того, достоверно различались уровни СОЭ и МК исходно и в конечной точке наблюдения ($p < 0,05$), что свидетельствует о положительном влиянии на воспалительный процесс. 3-месячный курс комбинированной терапии не сопровождался значительными подъемами артериального давления, изменениями клиренса креатинина в сыворотке крови. Отсутствовали нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта. 90,9% пациентов оценили результат лечения как очень хороший. НЯ в виде кожной аллергической сыпи отмечалось у одного больного; оно не потребовало прерывания лечения и полностью купировалось без последствий после завершения курса. Таким образом, 12-недельная сочетанная терапия уратснижающим препаратом аллопурином на фоне приема противовоспалительного препарата мелоксикама способна предупреждать обострение суставного синдрома и улучшать качество жизни больных подагрой [46].

Рекомендации по выбору уратснижающей терапии (УСТ) у пациентов с подагрой

Остановимся на рекомендациях из категории «настоятельно рекомендуется». Каждому пациенту с подагрой с ≥ 1 подкожным тофусом (при радиографическом подтверждении любым способом), частыми обострениями суставного синдрома (≥ 2 ежегодно) назначают УСТ. Также начинать УСТ рекомендуется пациентам с коморбидной ХБП средней и тяжелой степени (стадия ≥ 3), concentra-

цией МК > 9 мг/дл (535 мкмоль/л) или МКБ [37]. Правильно подобранная УСТ снижает частоту обострений подагры и предупреждает их повторное появление благодаря растворению всех кристаллов, уменьшает размер и количество тофусов и способствует их исчезновению, тем самым улучшая качество жизни пациентов [47]. Не следует назначать УСТ при первом приступе (но есть исключения), бессимптомной ГУ, пациентам без тофусов или с редкими вспышками подагры (< 2 /год) [37].

Аллопуринол – препарат выбора для всех пациентов, в том числе с ХБП средней и тяжелой степени (стадия ≥ 3). Эффективность уратснижающего действия аллопуринола в мг/сут превосходит таковую у плацебо. Медико-экономические исследования уратснижающих препаратов показали, что тактика постепенного увеличения дозы аллопуринола в качестве терапии первой линии оказалась правильной. Прием аллопуринола начинают с низких доз (100 мг в сутки) для снижения риска острых приступов в начале терапии и предотвращения серьезных нежелательных кожных реакций (СНКР), возникающих при назначении высоких доз препарата в начале лечения. Как показала практика, самая распространенная доза аллопуринола составляет 300 мг/сут, но у 30–50% пациентов с нормальной функцией почек она не позволяет достичь целевого уровня сМК, равного > 360 мкмоль/л. Этот факт диктует необходимость дальнейшего увеличения дозы с целью достижения целевого уровня МК в сыворотке крови. Лечение аллопурином в дозе 600–800 мг в сутки позволяет достичь концентрации МК ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) в 75–80% случаев. Отсрочка начала УСТ до 2-го и более приступа может привести к ускоренному отложению кристаллов МУН, к более трудному их растворению в дальнейшем и длительной стойкой ГУ, что негативно влияет на сердечно-сосудистую систему и почки [37, 48]. Доза аллопуринола подбирается с учетом клиренса креатинина. Наибольшее опасение при приеме аллопуринола пациентами с нарушением функции почек вызывает возможность развития СНКР, таких как кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Случаи СНКР, вызванные приемом аллопуринола, довольно редки. Частота их в начале терапии аллопурином в США колеблется в пределах 0,7/1000 пациенто-лет, но смертность при этом довольно высока и может достигать 30% [48].

Следующим эффективным уратснижающим препаратом, который назначается при непереносимости или неэффективности аллопуринола, является фебуксостат. Селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, производное 2-арилтиазола. Фермент ксантиноксидаза катализирует две стадии пуринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты. В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации сМК. Константа ингибирования *in vitro* составляет менее 1 нМ. В терапевтических концентрациях фебуксостат (суточная доза 80 и 120 мг) не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или

пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидин-монофосфатдекарбоксилаза или пурин-нуклеозидфосфорилаза.

Применение фебуксостата (80 или 120 мг) приводит к более эффективному снижению концентрации МК и поддержанию ее уровня в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом в стандартной суточной дозе 300 мг [37].

Препарат метаболизируется в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать его для лечения пациентов с легкой или умеренной ХПН.

В опорных исследованиях при применении фебуксостата было отмечено развитие нежелательных реакций (НЯ). Несмотря на сведения о СНКР у пациентов, принимающих фебуксостат, недавние данные не подтвердили перекрестную реактивность этих двух препаратов. Наличие аллергических реакций на аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата. Но необходима замена фебуксостата на аллопуринол у пациентов с ССЗ в анамнезе или новым событием, связанным с ССЗ. Настоятельно рекомендуется начинать лечение низкими дозами фебуксостата (≤ 40 мг/день у пациентов с ХБП ≥ 3) с последующим титрованием дозы [49, 50]. Достижение и поддержание целевого уровня МК < 6 мг/дл необходимо для всех пациентов, получающих УСТ. Для пациентов с клинической ремиссией, принимающих УСТ (например, без вспышек в течение ≥ 1 года и без тофусов), возможно прекращение или снижение дозы УСТ [37].

При неэффективности или невозможности использования стандартной терапии стоит подумать об изменении

стратегии УСТ. Урикозурические препараты рекомендуются, по возможности, применять отдельно от аллопуринола/фебуксостата или в комбинации с ними у тех пациентов, у которых монотерапия ингибиторами ксантиноксидазы не позволяет достичь надлежащего уровня МК (< 6 мг/дл) даже при максимальной переносимой или указанной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) дозе препаратов, если продолжают частые вспышки подагры (> 2 вспышек/год) или имеются неразрешимые подкожные тофусы. Препаратом выбора является пробенецид (500 мг 1–2 раза в сутки) с последующим титрованием дозы. Необходимо обеспечивать подщелачивание мочи у пациентов, получающих урикозурическое лечение. Выбор аллопуринола или фебуксостата вместо пробенецида настоятельно рекомендуется для пациентов с ХБП средней и тяжелой степени (стадия ≥ 3) [37].

Настоятельно рекомендуется в качестве терапии первой линии выбор пеглотиказы или переход на пеглотиказу у пациентов с подагрой, у которых лечение ингибиторами ксантиноксидазы, урикозурическими препаратами и другие вмешательства не помогли достичь целевых значений МК, а также повторяются частые вспышки подагры (≥ 2 вспышек/год) или имеются неразрешимые подкожные тофусы [37].

Неоднозначные ответы на спорные вопросы по поводу назначения УСТ из разных рекомендаций представлены в *табл.* Назначать УСТ необходимо с момента установления диагноза, то есть практически с первого приступа подагрического артрита, придерживаясь консервативного подхода: коррекцию максимальной дозы аллопуринола у пациентов с нарушением функции почек проводить с учетом

- **Таблица.** Сравнительная таблица рекомендаций различных сообществ по назначению уратснижающей терапии
- **Table.** Comparative table of recommendations of different associations on prescribing urate-lowering therapy

	EULAR, 2016	BSR, 2017	APP, 2018	ACR, 2020
Бессимптомная гиперурикемия (ни одного приступа подагры и нет тофусов)	УСТ не рассматривается	УСТ не рекомендована	В настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения УСТ для поддержания нормоурикемии у таких пациентов	УСТ не рекомендована
Бессимптомная гиперурикемия (ни одного приступа подагры и нет тофусов) + МКБ	УСТ только при верифицированном диагнозе	УСТ только при наличии хотя бы одного приступа подагры	В возрасте менее 40 лет, при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний УСТ инициировать сразу после первого приступа артрита	УСТ только при наличии хотя бы одного приступа подагры
Подагра с нормальной функцией почек, препарат выбора	Аллопуринол	Аллопуринол	Аллопуринол	Аллопуринол
Подагра со снижением функции почек, препарат выбора	Аллопуринол, коррекция дозы в зависимости от СКФ	Аллопуринол, коррекция дозы в зависимости от СКФ	Четко не указано. Рекомендована коррекция дозы аллопуринола в зависимости от СКФ	Аллопуринол, коррекция дозы в зависимости от СКФ
Показания для фебуксостата	Препарат второго ряда, при невозможности достижения целевых значений МК на максимально переносимых дозах аллопуринола или при непереносимости аллопуринола			Четко не указаны
Можно ли назначать УСТ при остром приступе подагры	(?) Не может дать определенный ответ (мало данных)	Нет – при редких приступах до купирования приступа; Да – при частых приступах, можно обсуждать ее начало во время обострения, не дожидаясь ремиссии	(?)	Условно рекомендуется

клиренса креатинина, как того требуют рекомендации; строго придерживаться доз аллопуринола согласно официальным рекомендациям по его применению.

Фебуксостат – препарат второго ряда, применяемый при невозможности достижения целевых значений МК на максимально переносимых дозах аллопуринола или при непереносимости аллопуринола; он более эффективен при лечении пациентов с ХПН, чем аллопуринол, в дозах, подобранных в соответствии с клиренсом креатинина [14, 37, 45, 51].

В заключение хотелось бы отметить, что рекомендации различных сообществ пересматриваются и постоянно обновляются с учетом новых достижений науки. Мы использовали междисциплинарный подход, предназначенный помогать врачу в диагностике и лечении подагры, а также предусматривающий привлечение самих пациентов к контролю над этой хронической суставной патологией, протекающей часто с коморбидными состояниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подагра относится к заболеваниям, известным с древних времен. Классическое описание суставного синдрома при подагрическом артрите с тех пор остается практически неизменным. Однако современные подходы к ведению пациентов, включающие новые способы постановки диагноза и прогрессивные нефармакологические и лекарственные методы лечения с учетом принципов доказательной медицины, формирующие национальные и международные рекомендации, позволяют добиться целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и полностью контролировать болезнь.



Поступила / Received 02.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2020

Принята в печать / Accepted 22.06.2020

Список литературы

- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
- Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(1):S1. doi: 10.1186/ar1906.
- Громова М.А., Цурко В.В., Мелехина А.С. Рационально-обоснованный подход к питанию у больных подагрой. *Клиницист*. 2019;13(3–4):15–21. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-15-21.
- Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., Bae S., Singh M.K., Neogi T. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2012;64:1431–1446. doi: 10.1002/acr.21772.
- Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:165–172. doi: 10.1097/bor.0b013e328335ef38.
- De Vera M.A., Marcotte G., Rai S., Galo J.S., Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2014;66(10):1551–1559. doi: 10.1002/acr.22336.
- Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52:283–289. doi: 10.1002/art.20761.
- Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston Miller N., Hubbard V.S. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25):S76–99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
- Kalergis M., Sylvie S.L., Leung Yinko, Nedelcu R. Dairy Products and Prevention of Type 2 Diabetes: Implications for Research and Practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:90. doi: 10.3389/fendo.2013.00090.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093–1103. doi: 10.1056/nejmoa035700.
- Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J., Farrington S.M., Agakov F., Tenesa A. et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7:e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123.
- Nielsena S.M., Zobbea K., Kristensena L.E., Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17:1090–1096. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.008.
- Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1372–1374. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a.
- Hui M., Carr A., Cameron S., Davenport G., Doherty M., Forrester H. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):e1–20. doi: 10.1093/rheumatology/kex156.
- Sautner J., Eichbauer-Sturm G., Gruber J., Puchner R., Spellitz P., Strehblow C. et al. Austrian nutrition and lifestyle recommendations for gout and hyperuricemia. *Z Rheumatol*. 2015;74(7):631–636. doi: 10.1007/s00393-015-1580-7.
- Woutersen-Koch H., Wiersma T., Janssens H.J.E.M., Lagro B., Goudswaard L. Samenvatting van de standaard Artritis van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153. Available at: <https://www.ntvg.nl/artikelen/samenvatting-van-de-standaard-%E2%80%98artritis%E2%80%99-van-het-nederlands-huisartsen-genootschap/volledig>.
- Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task Force of the standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:1301–1311. doi: 10.1136/ard.2006.055251.
- Цурко В.В., Громова М.А. Общие принципы и основные рекомендации по ведению и лечению пациентов с подагрой по материалам обновленных европейских рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):20–24. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.20-24.
- Pascual E., Doherty M. Aspiration of normal or asymptomatic pathological joints for diagnosis and research: indications, technique and success rate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:3–7. doi: 10.1136/ard.2008.088328.
- Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66:1056–1058. doi: 10.1136/ard.2006.060368.
- Graf S.W., Buchbinder R., Zochling J., Whittle S.L. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: a systematic review. *Clinical Rheumatology*. 2013;32:225–232. doi: 10.1007/s10067-012-2107-0.
- Kienhorst L.B.E., Janssens H.J.E.M., Eijgelhaar R.S., Radstake T.R.D.J., van Riel P.L.C.M., Janssen M. The detection of monosodium urate crystals in synovial fluid after long-term and varying storage conditions. *Joint Bone Spine*. 2015;82:470–471. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.020.
- Malik A., Schumacher H.R., Dinnella J.E., Clayburne G.M. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;15:22–24. doi: 10.1097/rhu.0b013e3181945b79.
- Zufferey P., Valcov R., Fabreguet I., Dumusc A., Omoumi P., So A. A prospective evaluation of ultrasound as a diagnostic tool in acute microcrystalline arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17(1):188. doi: 10.1186/s13075-015-0701-7.
- Ogdie A., Taylor W.J., Weatherall M., Fransen J., Jansen T.L., Neogi T. et al. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1868–1874. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205431.
- Racine D., Ott J., Andreisek G., Omoumi P., Verdun F., Becce F. Dual-energy CT: basic principles, technical approaches, and applications in musculoskeletal imaging (Part 1). *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2015;19(5):431–437. doi: 10.1055/s-0035-1569253.
- Sapsford M., Gamble G.D., Aati O., Knight J., Horne A., Doyle A.J., Dalbeth N. Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study. *Rheumatology*. 2017;56:129–133. doi: 10.1093/rheumatology/kew383.
- Towiwat P., Doyle A.J., Gamble G.D., Tan P., Aati O., Horne A. et al. Urate crystal deposition and bone erosion in gout: 'inside-out' or 'outside-in'? A dual-energy computed tomography study. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):208. doi: 10.1186/s13075-016-1105-z.
- Bayat S., Aati O., Rech J., Sapsford M., Cavallaro A., Lell M. et al. Development of a dual-energy computed tomography scoring system for measurement of urate deposition in gout. *Arthritis Care & Research*. 2016;68:769–775. doi: 10.1002/acr.22754.
- Carter J.D., Kedar R.P., Anderson S.R., Osorio A.H., Albritton N.L., Gnana-shanmugam S. et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology*. 2009;48:1442–1446. doi: 10.1093/rheumatology/kep278.
- Buckens C.F., Terra M.P., Maas M. Computed tomography and MR imaging in Crystalline-Induced arthropathies. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:1023–1034. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.008.

32. Dalbeth N, Aati O, Kalluru R, Gamble G.D., Horne A, Doyle A.J., McQueen F.M. Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1030–1036. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204273.
33. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodriguez L.A.G. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
34. Громова М.А., Цурко В.В., Аверина С.Г., Кашкадаева А.В., Захарова Т.В. Радионуклидный скрининг и мониторинг функционального состояния мочевой системы для прогнозирования риска хронической болезни почек у больных подагрой (Технология СЭНС-КР). *Клиническая геронтология*. 2019;25(3–4):5–32. doi: 10.26347/1607-2499201903-04025-032.
35. Gromova M., Tsurko V., Kashkadayeva A., Averinova S., Aliokhin A. Assessment of the kidneys and urinary tract dysfunctions that increase the risk of developing chronic kidney disease in patients with gout based on complex renal scintigraphy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(2):1903–1904. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.755.
36. Kuo C.F., Grainger M.J., Mallen C., Zhang W., Doherty M. Eligibility for and Prescription of Urate-Lowering Treatment in Patients With Incident Gout in England. *JAMA*. 2015;312(24):2684–2685. doi: 10.1001/jama.2014.14484.
37. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Researches (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
38. Yang M., Wang H.T., Zhao M., Meng W.B., Ou J.Q., He J.H. et al. 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.
39. 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.
40. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Salvo F., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):559–570. doi: 10.1002/pds.3437.
41. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1–16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.
42. Ungprasert P., Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2016;47(2):356–364. doi: 10.1161/strokeaha.115.011678.
43. Dasghe B., Kornreich D., McGuinn K., Okon L., Brownell I., Sackett D.L. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350–356. doi: 10.1111/bjd.15896.
44. Schlesinger N., Mysler E., Lin H., De Meulenmeester M., Rovinsky J., Arulmani U. et al. Canakinumab Reduces The Risk Of Acute Gouty Arthritis Flares During Initiation Of Allopurinol Therapy: Results Of A Double-blind, Randomised Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2):AB227. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.902.
45. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. pii: annrheumdis-2016-209707. *Annals of the Rheumatic Diseases. Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
46. Громова М.А., Цурко В.В., Кисляк О.А., Малышева Н.В. Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопуринолом в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с хронической подагрой. *Терапевтический архив*. 2020. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649.
47. Цурко В.В., Громова М.А. Рационально-обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR 2016). *Терапевтический архив*. 2017;89(12):233–237. doi: 10.17116/terarkh20178912233-237.
48. Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L., Juo C.G., Graham G.G., Lee M.H. et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(12):2157–2164. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205577.
49. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
50. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. doi: 10.1056/nejmoa1710895.
51. Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <http://www.geotar.ru/lots/NF0005151.html>.

References

1. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
2. Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(1):S1. doi: 10.1186/ar1906.
3. Громова М.А., Тсурко В.В., Мелекхина А.С. Rational approach to nutrition for patients with gout. *Klinitsist = The Clinician*. 2019;13(3–4):15–21. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-15-21.
4. Khanna D., FitzGerald J.D., Khanna P.P., Bae S., Singh M.K., Neogi T. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Researches (Hoboken)*. 2012;64:1431–1446. doi: 10.1002/acr.21772.
5. Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:165–172. doi: 10.1097/bor.0b013e328335ef38.
6. De Vera M.A., Marcotte G., Rai S., Galo J.S., Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care & Researches (Hoboken)*. 2014;66(10):1551–1559. doi: 10.1002/acr.22336.
7. Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52:283–289. doi: 10.1002/art.20761.
8. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston Miller N., Hubbard V.S. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25):S76–99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
9. Kalergis M., Sylvie S.L., Leung Yinko, Nedelcu R. Dairy Products and Prevention of Type 2 Diabetes: Implications for Research and Practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:90. doi: 10.3389/fendo.2013.00090.
10. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093–1103. doi: 10.1056/nejmoa035700.
11. Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J., Farrington S.M., Agakov F., Tenesa A. et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7:e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123.
12. Nielsen S.M., Zobbea K., Kristensen L.E., Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17:1090–1096. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.008.
13. Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1372–1374. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a.
14. Hui M., Carr A., Cameron S., Davenport G., Doherty M., Forrester H. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):e1–20. doi: 10.1093/rheumatology/kex156.
15. Sautner J., Eichbauer-Sturm G., Gruber J., Puchner R., Spellitz P., Streblow C. et al. Austrian nutrition and lifestyle recommendations for gout and hyperuricemia. *Z Rheumatol*. 2015;74(7):631–636. doi: 10.1007/s00393-015-1580-7.
16. Woutersen-Koch H., Wiersma T., Janssens H.J.E.M., Lagro B., Goudswaard L. Samenvatting van de standaard 'Artritis' van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153. Available at: <https://www.ntvg.nl/artikelen/samenvatting-van-de-standaard-%E2%80%98Artritis%E2%80%99-van-het-nederlands-huisartsen-genootschap/volledig>.
17. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task Force of the standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:1301–1311. doi: 10.1136/ard.2006.055251.
18. Tsurko V.V., Gromova M.A. General principles and guidelines for the management and treatment of patients with gout on the basis of updated European recommendations. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):20–24. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_19.12.20-24.
19. Pascual E., Doherty M. Aspiration of normal or asymptomatic pathological joints for diagnosis and research: indications, technique and success rate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:3–7. doi: 10.1136/ard.2008.088328.
20. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66:1056–1058. doi: 10.1136/ard.2006.060368.
21. Graf S.W., Buchbinder R., Zochling J., Whittle S.L. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: a systematic review. *Clinical Rheumatology*. 2013;32:225–232. doi: 10.1007/s10067-012-2107-0.
22. Kienhorst L.B.E., Janssens H.J.E.M., Eijgelaar R.S., Radstake T.R.D.J., van Riel P.L.C.M., Janssen M. The detection of monosodium urate crystals in synovial fluid after long-term and varying storage conditions. *Joint Bone Spine*. 2015;82:470–471. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.020.
23. Malik A., Schumacher H.R., Dinnella J.E., Clayburne G.M. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;15:22–24. doi: 10.1097/rhu.0b013e3181945b79.
24. Zufferey P., Valcov R., Fabreguet I., Dumusc A., Omoumi P., So A. A prospective evaluation of ultrasound as a diagnostic tool in acute microcrystalline arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17(1):188. doi: 10.1186/s13075-015-0701-7.
25. Ogdie A., Taylor W.J., Weatherall M., Fransen J., Jansen T.L., Neogi T. et al. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature

- review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1868–1874. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205431.
26. Racine D, Ott J, Andreisek G, Omoumi P, Verdun F, Becce F. Dual-energy CT: basic principles, technical approaches, and applications in musculoskeletal imaging (Part 1). *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2015;19(5):431–437. doi: 10.1055/s-0035-1569253.
 27. Sapsford M, Gamble G.D., Aati O, Knight J, Horne A., Doyle A.J., Dalbeth N. Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study. *Rheumatology*. 2017;56:129–133. doi: 10.1093/rheumatology/kew383.
 28. Towiwat P, Doyle A.J., Gamble G.D., Tan P, Aati O, Horne A. et al. Urate crystal deposition and bone erosion in gout: 'inside-out' or 'outside-in'? A dual-energy computed tomography study. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):208. doi: 10.1186/s13075-016-1105-z.
 29. Bayat S, Aati O, Rech J, Sapsford M, Cavallaro A., Lell M. et al. Development of a dual-energy computed tomography scoring system for measurement of urate deposition in gout. *Arthritis Care & Research*. 2016;68:769–775. doi: 10.1002/acr.22754.
 30. Carter J.D., Kedar R.P., Anderson S.R., Osorio A.H., Albritton N.L., Gnanashanmugam S. et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology*. 2009;48:1442–1446. doi: 10.1093/rheumatology/kep278.
 31. Buckens C.F., Terra M.P., Maas M. Computed tomography and MR imaging in Crystalline-Induced arthropathies. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:1023–1034. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.008.
 32. Dalbeth N, Aati O, Kalluru R., Gamble G.D., Horne A., Doyle A.J., McQueen F.M. Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1030–1036. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204273.
 33. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodriguez L.A.G. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
 34. Gromova M.A., Tsurko V.V., Averinova S.G., Kashkadeva A.V., Zakharova T.V. Radionuclide screening and monitoring of the functional state of the urinary system to predict the risk of chronic kidney disease in patients with gout (SENS-KR technology). *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2019;25(3–4):5–32. (In Russ.) doi: 10.26347/1607-2499201903-04025-032.
 35. Gromova M., Tsurko V., Kashkadeva A., Averinova S., Aliokhin A. Assessment of the kidneys and urinary tract dysfunctions that increase the risk of developing chronic kidney disease in patients with gout based on complex renal scintigraphy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(2):1903–1904. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.755.
 36. Kuo C.F., Grainger M.J., Mallen C., Zhang W., Doherty M. Eligibility for and Prescription of Urate-Lowering Treatment in Patients With Incident Gout in England. *JAMA*. 2015;312(24):2684–2685. doi: 10.1001/jama.2014.14484.
 37. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
 38. Yang M., Wang H.T., Zhao M., Meng W.B., Ou J.Q., He J.H. et al. 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.
 39. 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.
 40. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Salvo F., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):559–570. doi: 10.1002/pds.3437.
 41. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1–16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.
 42. Ungprasert P, Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2016;47(2):356–364. doi: 10.1161/strokeaha.115.011678.
 43. Dasge B., Kornreich D., McGuinn K., Okon L., Brownell I., Sackett D.L. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350–356. doi: 10.1111/bjd.15896.
 44. Schlesinger N, Mysler E., Lin H., De Meulenmeester M., Rovinsky J., Arulmani U. et al. Canakinumab Reduces The Risk Of Acute Gouty Arthritis Flares During Initiation Of Allopurinol Therapy: Results Of A Double-blind, Randomised Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2):AB227. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.902.
 45. Richette P, Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. pii: annrheumdis-2016-209707. *Annals of the Rheumatic Diseases. Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
 46. Gromova M.A., Tsurko V.V., Kislyak O.A., Malysheva N.V. Evaluation of a 12-week allopurinol-lowering therapy in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in patients with chronic gout. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2020. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649.
 47. Tsurko V.V., Gromova M.A. A rationally grounded approach to treating gout with regard to its onset and course and the presence of comorbidity according to the European League against Rheumatism (EULAR 2016) recommendations. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2017;89(12):233–237. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178912233-237.
 48. Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L., Joo C.G., Graham G.G., Lee M.H. et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(12):2157–2164. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205577.
 49. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
 50. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. doi: 10.1056/nejmoa1710895.
 51. Nasonov E.L. (ed.). *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.) Available at: <http://www.geotar.ru/lots/NF0005151.html>.

Информация об авторах:

Цурко Владимир Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Института последипломного образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, 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: vvturko@mail.ru

Громова Маргарита Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, 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: margarita-gromov@mail.ru

Мальшева Наталья Всеволодовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, 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: malyshevan@inbox.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Tsurko, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of General Medical Practice of the Institute of Postgraduate Education, 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, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, 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, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: vvturko@mail.ru

Margarita A. Gromova, Cand. of Sci. (Med), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, 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, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: margarita-gromov@mail.ru

Natalia V. Malysheva, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, 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, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: malyshevan@inbox.ru