



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 19

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:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Тополева, дом 15, корп. 2
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 ноября 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 редакцию
на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются
в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на
сайте журнала. Лучшие, по мнению редакционного совета, русскоязычные статьи перево-
дятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
eLIBRARY.RU



Google
scholar



Dimensions



СОЦИОНЕТ



DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

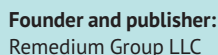
Перечень тематических выпусков журнала

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



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

e-mail: remedium@remedium.ru

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

index П5802

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

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. Sivistushkin</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*)

Вялова 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*)

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

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

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

O.V. Dolya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

N.I. Ilina, 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*)

I.M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhivskiy 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 (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (St 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. Rasakov, 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 (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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 St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St 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, Belarus) (*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.), Ass. 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, Dr. of Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, 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 7

Терапия боли

Поясничная боль: диалог невролога и ревматолога 8
Беседа с д.м.н. В.А. Парфеновым и д.м.н. А.Е. Каратеевым

В.А. Головачева, А.А. Головачева, О.Е. Зиновьева
Боль в шее как проблема нашего времени 14

Нейродегенеративные заболевания

В.А. Парфенов
Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов 22

О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова, О.В. Яковлева
Мифология болезни Паркинсона: от леводоподобии к агонистодобии 31

Д.А. Гришина, Ю.А. Шпилюкова, А.Б. Локшина, Е.Ю. Федотова
Диагностика и лечение лобно-височных дегенераций 42

Заболевания периферической НС

Н.В. Пизова
Туннельные синдромы запястного и кубитального каналов как наиболее распространенные варианты компрессионных невропатий верхних конечностей 52

Демиелинизирующие заболевания

Н.Ю. Лащ
Актуальность применения препаратов первой линии терапии рассеянного склероза в современных условиях 62

Нервно-психические расстройства

П.В. Пчелина, М.Г. Полуэктов
Эволюция инсомнии: переход из кратковременной в хроническую 70

Ревматология

В.И. Мазуров, И.Б. Беяева, М.С. Петрова, Р.А. Башкинов
Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии 78

Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев
Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда 89

Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, Г.М. Тарасова
К проблеме реактивации вирусного гепатита В при ревматических заболеваниях: риски и вопросы курации 98

О.А. Шавловская, Ю.С. Прокофьева
Опыт применения хондроитина сульфата при болях в спине 107

Практика

О.В. Косивцова, Е.Н. Чуприна, И.А. Строков, М.П. Платов, С.А. Кочетов
Ведение пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета 114

Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов
Принципы диагностики и лечения острой боли в шее 121

Content

News, discoveries and events	7
Pain therapy	
Low back pain: dialogue between neurologist and rheumatologist	8
<i>Conversation with V.A. Parfenov and A.E. Karateyev</i>	
V.A. Golovacheva, A.A. Golovacheva, O.E. Zinovyeva	
Neck pain as the problem of our time	14
Neurodegenerative diseases	
V.A. Parfenov	
Alzheimer's disease: clinical management errors.	22
O.S. Levin, A.Sh. Chimagomedova, O.V. Iakovleva	
Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia	31
D.A. Grishina, Y.A. Shpilyukova, A.B. Lokshina, E.Yu. Fedotova	
Diagnosis and treatment for frontotemporal degenerations	42
Peripheral nervous system diseases	
N.V. Pizova	
Carpal and cubital tunnel syndromes as the most common variants of upper extremity compression neuropathies.	52
Demyelinating diseases	
N.Yu. Lashch	
Relevance of first-line drugs for treatment of multiple sclerosis in present-day conditions.	62
Neuropsychiatric disorders	
P.V. Pchelina, M.G. Poluektov	
Evolution of insomnia: transition from acute to chronic disorder	70
Rheumatology	
V.I. Mazurov, I.B. Belyaeva, M.S. Petrova, R.A. Bashkinov	
Modern paradigm of treatment of hyperuricemia and gout in comorbid patients with the development of cardio-vascular pathology	78
Y.S. Filatova, I.N. Solovyov	
Management tactics for patients with osteoarthritis: a joint view of a rheumatologist and an orthopedic traumatologist.	89
B.S. Belov, N.V. Muravyeva, G.M. Tarasova	
Regarding the problem of viral hepatitis reactivation in rheumatic diseases: risks and curation issues	98
O.A. Shavlovskaya, Y.S. Prokofyeva	
Experience with the use of chondroitin sulfate for pain in the back.	107
Practice	
O.V. Kosivtsova, E.N. Chuprina, I.A. Stokov, M.P. Platov, S.A. Kochetov	
Management of patients with neurological complications of diabetes mellitus.	114
D.Kh. Khaibullina, Y.N. Maksimov	
Acute neck pain: principles of diagnosis and treatment.	121

Поясничная боль: диалог невролога и ревматолога

Поясничная боль – одна из самых частых жалоб, с которыми пациенты обращаются за медицинской помощью. По данным ВОЗ, около 90% людей хотя бы один раз в жизни испытывали боли в спине. Чем должен руководствоваться практический врач при ведении пациентов с болью в спине? Какова реальная практика лечения таких больных? Проблему острой поясничной боли обсуждают ведущие эксперты:

заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет) д.м.н., профессор **Владимир Анатольевич Парфенов**, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» д.м.н. **Андрей Евгеньевич Каратеев**.

Low back pain: dialogue between neurologist and rheumatologist

Low back pain is one of the most frequent complaints that leads patients to seek medical attention. According to WHO, about 90% of people at least once in their lives had back pain. What should a practitioner do when managing patients with back pain? What is the real practice of treating such patients? The problem of acute low back pain is discussed by leading experts:

Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of FSBEI of HE “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) Dr. of Sci. (Med.), Professor **Vladimir A. Parfenov**

Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism of Skeletal and Muscular Diseases of the FSBSI “SRIR named after V.A. Nasonova” Dr. of Sci. (Med.) **Andrey E. Karateyev**

– Боль в пояснице: опасна ли она для пациента?

В.А. Парфенов:

– В большинстве случаев поясничная боль вызвана неопасным заболеванием, однако исключение серьезного заболевания составляет основу диагностики, потому что при его наличии требуется экстренное лечение, отсрочивание которого существенно ухудшает прогноз.

Неадекватное лечение даже благоприятной по прогнозу скелетно-мышечной (неспецифической) поясничной боли ухудшает прогноз, способствует ее хронизации, существенно снижает качество жизни пациента.

А.Е. Каратеев:

– Если мы говорим о неспецифической боли в спине, то она, разумеется, не представляет непосредственной угрозы для жизни. Однако хроническая скелетно-мышечная боль, которая продолжается 3 мес. и более, существенно влияет на здоровье пациента. Ведь это дистресс, сопровождающийся негативными реакциями: активацией симпатoadреналовой системы, повышением давления и частоты пульса, протромботическими сдвигами и т. д. Серьезное негативное влияние на здоровье также оказывает снижение двигательной активности. В итоге хроническая боль повышает риск развития инфаркта, инсульта и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ряд исследований показывает существенное повышение риска гибели от кардиоваскулярных осложнений у лиц, страдающих, казалось бы, несмертельными болезнями – остеоартритом и хронической неспецифической болью в спине [1, 2].

– Что такое неспецифическая боль в спине? Понятен ли этот термин врачам?

В.А. Парфенов:

– Неспецифическая поясничная боль может быть вызвана поражением мышц и связок, межпозвоночного диска, фасеточного сустава, крестцово-подвздошного сочленения, а также сочетанием этих причин. Термин «неспецифическая боль в спине» часто скептически воспринимается врачами, потому что исключает анатомический субстрат боли и подчеркивает невозможность определения ее источника. Однако в реальной практике во многих случаях анатомические причины развития боли в спине не могут быть точно идентифицированы и часто наблюдаются в различных комбинациях, поэтому этот термин абсолютно оправдан, особенно в амбулаторной практике. Более того, не доказано, что точное определение источника боли улучшает течение и исход заболевания.

А.Е. Каратеев:

– Хочу добавить, что несколько лет назад наши американские коллеги R. Chou et al. провели метаанализ 6 исследований (суммарно 1 804 больных), где сравнивались результаты лечения пациентов с острой болью в спине, которым проводилась МРТ, рентгенография или КТ, и пациентов, у которых диагностика ограничивалась только опросом и осмотром [3]. Оказалось, что существенной разницы в результатах лечения как непосредственно, так и при отдаленном наблюдении не было!

– Кто должен лечить пациента с болью в спине?

В.А. Парфенов:

– В большинстве стран пациентов с болью в спине ведут врачи общей практики, а в тех случаях, когда лечение не помогает, пациент направляется в специализированный болевой центр. В нашей стране в ведении пациентов с болью в спине большое участие принимают неврологи.

Крайне важно информирование врачей общей практики, неврологов, других специалистов о современных методах диагностики и лечения боли в спине.

А.Е. Каратеев:

– Формально боль в спине, в т. ч. наиболее распространенная боль внизу спины (M54.5), относится к XIII классу по международной классификации болезней (МКБ-10), т. е. к болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани. А XIII класс МКБ-10 относится к «ведомству» ревматологов. Но, учитывая широкую распространенность данной патологии в современной популяции, ей во всем мире занимаются врачи общей практики. Неврологи и ревматологи консультируют и лечат пациентов с неспецифической болью в спине в сложных диагностических случаях.

– Существуют ли рекомендации экспертов по ведению пациентов с болью в спине?

В.А. Парфенов:

– Существенную помощь в ведении пациентов с поясничной болью оказывают рекомендации экспертов. Одними из первых стали канадские рекомендации, предложенные более 30 лет назад и основанные на результатах 109 рандомизированных исследований [4]. В течение последних 30 лет было разработано большое количество рекомендаций экспертов из разных стран, в т. ч. европейских [5, 6]. Недавно были опубликованы рекомендации, подготовленные экспертами из Великобритании¹, США [7], Дании [8], а также рекомендации по лечению острой [9] и хронической неспецифической боли в спине [10] и радикулопатии [11] Российского общества по изучению боли (РОИБ). Все они едины в том, что при обследовании пациента следует установить наличие одной из трех возможных причин поясничной боли: 1) неспецифическая боль (скелетно-мышечная); 2) «серьезная» патология (перелом, опухоль, инфекция и др.); 3) дискогенная радикулопатия или поясничный стеноз. При обследовании пациента ведущее значение имеет исключение «серьезной» патологии, для которой характерно наличие симптомов «опасности», таких как недавняя травма спины, злокачественное новообразование, неослабевающая в покое, постоянно нарастающая боль, лихорадка, признаки интоксикации и др.

А.Е. Каратеев:

– Следует отметить, что принципиальной позицией всех существующих рекомендаций является признание ведущего значения немедикаментозных методов и обу-

чения пациента. Первое, что должен сделать врач, – это не назначить МРТ и рентгенографию, а опросить и осмотреть больного для исключения «красных флажков» (симптомов опасности). А затем врач должен объяснить пациенту, что острая боль в спине – отнюдь не катастрофа, и в подавляющем большинстве случаев ситуация быстро нормализуется. Конечно, если пациент будет выполнять рекомендации врача.

– Остеохондроз позвоночника – причина боли в спине?

В.А. Парфенов:

– К сожалению, в нашей стране многие врачи связывают боль в спине с остеохондрозом, при этом понимают под этим термином все дегенеративно-дистрофические изменения, которые обнаруживаются в позвоночнике. Однако к остеохондрозу относят только дегенеративные изменения в межпозвоночном диске и возникающие вследствие этого дегенеративно-дистрофические изменения в позвонках. Он представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника и наблюдается в разной степени у всех людей, естественно нарастая с возрастом; не установлено значимой связи между выраженностью остеохондроза и появлением, тяжестью и продолжительностью боли в спине. Вызывающие боль в спине патоморфологические изменения позвоночника (грыжа диска, спондилолистез, стеноз позвоночного канала и др.) рассматриваются отдельно от остеохондроза позвоночника.

А.Е. Каратеев:

– При хронической неспецифической боли в спине, в отличие от острой ситуации, источник боли найти очень важно. И это не пресловутый остеохондроз, а очень часто – остеоартрит фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, а также хроническое воспаление (остеит) позвонков, которое определяется в виде изменений по типу Modic I на МРТ. Диагноз «остеохондроз» не дает нам никаких дополнительных сведений для лечения. Совершенно иная ситуация, когда мы определяем наличие остеоартрита суставов позвоночника, точно локализованные воспалительные и дегенеративные изменения позвонков и межпозвоночного диска.

– Каковы факторы риска боли в пояснице?

В.А. Парфенов:

– Развитию поясничной боли способствуют тяжелый физический труд, частые сгибания и наклоны туловища, подъем тяжестей, а также сидячий образ жизни, вибрационные воздействия. В группе риска находятся лица, чей труд связан с подъемом тяжестей или неадекватными для позвоночника «скручивающими» нагрузками (грузчики, гимнасты, теннисисты, горнолыжники, слесари и др.), при этом большое значение имеет фактор постоянной и часто незначительной травмы суставно-связочного аппарата и мышц при неловких движениях, подъеме тяжестей. Поясничные боли часто возникают у людей, которые вынуждены длительно находиться в статическом напряжении, сидячем положении: профессиональные водители, офисные работники.

¹ NICE Guideline [NG59]. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management NICE guideline [NG59]. Published date: November 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929617>.

А.Е. Каратеев:

– Важно отметить, что малоподвижный образ жизни также является фактором риска боли в спине, избыточный вес, саркопения и адинамия приводят к нарушению баланса в работе мышц позвоночника. Как результат, даже небольшая непривычная нагрузка вызывает острую боль. Мы сталкиваемся с этой проблемой, например, сейчас, когда многие люди вынуждены проводить время в изоляции дома из-за пандемии COVID-19.

– Диагноз при боли в спине?**В.А. Парфенов:**

– Диагноз поясничной скелетно-мышечной боли основывается на жалобах пациента, данных анамнеза и результатах соматического и неврологического обследований, позволяющих исключить специфическое заболевание. Характерно развитие боли после физической нагрузки, неловкого движения или длительного пребывания в неудобном положении. Обычно боль носит ноющий характер, усиливается при движении в поясничном отделе позвоночника, определенных позах, ходьбе. При соматическом и неврологическом обследованиях отсутствуют признаки опасного заболевания.

А.Е. Каратеев:

– С точки зрения ревматолога, очень важно оценить характер боли и исключить ее воспалительный характер. Согласно критериям международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS), диагноз воспалительной боли в спине можно поставить, если она возникает у лиц младше 40 лет, развивается постепенно, уменьшается после физических упражнений, не снижается в покое и отмечается в ночные часы (и усиливается после пробуждения). Если у пациента отмечаются такие симптомы, то необходимо исключить заболевание из группы серонегативных спондилоартритов, в частности анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева).

– Какое обследование лучше провести, чтобы понять причину поясничной боли?**В.А. Парфенов:**

– Если по данным анамнеза или обследования обнаруживаются признаки серьезного заболевания, то необходимы дополнительные обследования с целью его исключения. Например, при развитии поясничной боли после падения требуется рентгенография пояснично-крестцовой области или рентгеновская компьютерная томография либо магнитно-резонансная томография.

Если у пациента с острой поясничной болью нет признаков «серьезного» заболевания, не следует проводить дополнительные инструментальные или лабораторные исследования. Проведение рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии при отсутствии симптомов опасного заболевания не улучшает прогноз, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличивает стоимость обследования, беспокоенность пациента и частоту нейрохирургических вмешательств.

Пациенты, которым была выполнена рентгеновская компьютерная томография или магнитно-резонансная томография и у которых при этом были обнаружены грыжи межпозвоночных дисков, имеют худший прогноз восстановления, чем те, которым не проводили инструментальных обследований.

А.Е. Каратеев:

– Как было отмечено выше, при наличии воспалительной боли нужно провести дополнительное обследование для исключения спондилоартрита. Большое значение имеют такие банальные анализы, как общий анализ крови и определение С-реактивного белка. Следует помнить, что для неспецифической боли в спине абсолютно не характерны повышение СОЭ и С-реактивного белка и другие признаки системной воспалительной активности.

– Прогноз острой поясничной боли?**В.А. Парфенов:**

– Неспецифическая скелетно-мышечная боль имеет благоприятный прогноз, она в большинстве случаев проходит в течение нескольких дней или недель. При дискогенной радикулопатии прогноз также благоприятный, но регресс симптомов может занять недели и месяцы, небольшой части пациентов может потребоваться хирургическое вмешательство (микродисэктомия) для более быстрого выздоровления. Центральный поясничный стеноз имеет худший прогноз, чем неспецифическая боль и радикулопатия, это заболевание носит хронический характер, нередко требуется хирургическое лечение. Прогноз при специфической причине боли зависит от конкретного заболевания.

А.Е. Каратеев:

– При данной патологии прогноз благоприятный. Но ошибки в тактике ведения пациента, такие как избыточная диагностика, неправильная интерпретация результатов обследования, несвоевременное начало и неправильное проведение анальгетической терапии, могут привести к увеличению сроков восстановления и серьезным психологическим расстройствам. А длительно сохраняющаяся боль, значительное снижение двигательной активности, катастрофизация, депрессия и тревожность – прямой путь к хронизации боли. В этом случае мы получим пациента с хронической болью в спине, лечить которого гораздо сложнее, а функциональный и жизненный прогноз будет однозначно хуже.

– Это правда, что грыжи дисков могут сами рассасываться?**В.А. Парфенов:**

– В настоящее время описано много случаев спонтанного регресса грыжи диска. В качестве объяснений этому наиболее убедительна иммунно-опосредованная реакция, направленная против фрагментов грыжи и приводящая к ее регрессу. При экструзии (образовании грыжи) нарушается целостность фиброзного кольца, пульпозное ядро контактирует с иммунной системой, которая воспринимает его как инородное тело и запускает сложный каскад биохимических и иммунологических реакций, что

приводит к проникновению в диск активированных иммунцитов и выработке эндотелиального фактора роста, способствующего неоваскуляризации и обеспечивающего усиление фагоцитоза и резорбции фрагментов грыжи диска. Процесс регресса грыжи диска занимает месяцы, однако боль проходит значительно быстрее, что связано с регрессом вызванных грыжей воспалительных изменений.

А.Е. Каратеев:

– В последнее время все большее внимание уделяется роли хронического воспаления в формировании хронической боли в спине. Спонтанный регресс грыжи межпозвонкового диска указывает на большую роль воспалительной реакции в развитии данной патологии. С одной стороны, это хорошо, с другой – иммуновоспалительные изменения, сопровождающиеся гиперпродукцией цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), факторов роста и медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, субстанции P, фактора роста нервов и др.), способствуют развитию остеоартрита суставов позвоночника, дегенеративным процессам в костной и хрящевой ткани, появлению остеофитов и кальцификации связок позвоночника.

– Тактика лечения при болях в спине?

В.А. Парфенов:

– Если врач диагностирует острую неспецифическую поясничную боль в спине, он должен в простой форме рассказать пациенту о хорошем прогнозе, доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, целесообразности сохранения активного образа жизни и при возможности продолжения работы, социальной и бытовой деятельности. Для уменьшения боли наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

А.Е. Каратеев:

– Как уже было отмечено, первое терапевтическое действие врача при острой неспецифической боли в спине – создание благоприятного настроения пациента, его мотивация на выздоровление и полное функциональное восстановление. Очень важно убедить пациента сохранять двигательную активность и избегать постельного режима. Конечно, для того чтобы пациент мог нормально двигаться и работать, он должен получать адекватную обезболивающую терапию.

– Какие лекарства наиболее эффективны для купирования неспецифической боли в спине?

В.А. Парфенов:

– При неспецифической боли в спине для ее ослабления наиболее эффективны НПВП, которые назначают в минимальной терапевтической дозе и на короткий срок. Эффективность НПВП при острой неспецифической (скелетно-мышечной) боли в спине доказана в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях; отмечено преимущество НПВП перед плацебо при острой неспецифической боли в спине [12]. Вместе с тем у многих (70–80%) пациентов наблюдается положительный эффект после приема определенного НПВП,

поэтому если нет эффекта от одного препарата, целесообразно назначить другой.

А.Е. Каратеев:

– Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – основное фармакологическое средство для контроля острой неспецифической боли в спине. Однако следует помнить, что НПВП могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Поэтому рядом западных экспертов высказывалось пожелание использовать НПВП в минимальных дозах и короткими курсами. Однако при этом практически во всех исследованиях НПВП при боли в спине применялись в средних и максимальных дозах. Длительность лечения должна определяться клинической ситуацией – больной должен принимать препарат столько времени, сколько необходимо для максимально полного уменьшения боли. Выбор НПВП должен определяться, прежде всего, наличием коморбидных заболеваний и факторов риска осложнений. Приоритет здесь за лекарствами, сочетающими эффективность и благоприятный профиль безопасности.

– Ваш собственный клинический опыт применения мелоксикама при боли в спине?

В.А. Парфенов:

– Собственный клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис) при болях в спине показывает высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата. Можно использовать 2 схемы: прием препарата внутрь по 7,5–15 мг/сут или 3–5 инъекций, которые в дальнейшем могут быть дополнены приемом препарата внутрь. Собственный опыт, который уже опубликован, основывается на лечении 280 пациентов с неспецифической болью в спине или дискогенной радикулопатией, в большинстве случаев был отмечен положительный эффект [13]. Побочные явления возникали редко (1,3%), проявлялись преимущественно неприятными ощущениями в виде болей в животе и вздутия живота, проходили в течение недели и не требовали отмены лечения.

А.Е. Каратеев:

– Недавно мы опубликовали результаты многоцентрового наблюдательного исследования КАРАМБОЛЬ (Клинический Анализ Результатов Аналгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбагии), в ходе которого 2 078 пациентов с острой болью в спине получали мелоксикам (Мовалис) 15 мг/сут [14]. Через 2 нед. терапии боль снизилась в среднем с 6,7 до 2,4 пункта по числовой рейтинговой шкале 0–10. Нежелательные реакции, в подавляющем большинстве незначительно выраженные, наблюдались лишь у 4,6% больных. Как видите, Мовалис показал себя как весьма эффективное и безопасное средство.

– Можно ли избежать повторения боли в спине?

В.А. Парфенов:

– Для профилактики поясничной боли большое значение имеют: 1) избегание чрезмерных физических

нагрузок (подъема тяжестей, ношения тяжелой сумки в одной руке и др.) и переохлаждения; 2) исключение длительных статических нагрузок (длительного сидения, пребывания в неудобном положении и др.); 3) регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки.

Пациент должен быть информирован о методах профилактики, целесообразно предоставить ему наглядную информацию об опасных и нежелательных позах и нагрузках, которые могут способствовать появлению новых эпизодов поясничной боли. Эффективны занятия лечебной гимнастикой под наблюдением специалиста, при этом ведущее значение имеют регулярность занятий и исключение упражнений, которые сами могут вызвать появление боли.

А.Е. Каратеев:

– Пациент должен быть обучен тому, как избегать нагрузок, потенциально опасных в плане развития рецидива боли в спине. Важнейшими элементами профилактики рецидива должны стать поддержание хорошего мышечного тонуса, контроль веса, высокая двигательная активность, аккуратное занятие физической культурой и спортом. Кроме этого, пациенты должны знать, какие безрецептурные лекарства, прежде всего НПВП (в т. ч. локальные формы), и немедикаментозные средства они

могут использовать, если возникнет рецидив боли. Во многих случаях своевременный прием анальгетиков в первые часы после появления боли позволяет избежать ее значительного усиления или полностью устранить. В этом случае новый визит к доктору не требуется.

– Какова реальная практика лечения боли в спине?

В.А. Парфенов:

– К сожалению, в настоящее время не используются в полной мере эффективные методы обследования, диагностики, лечения и профилактики поясничной боли. Их внедрение в клиническую практику способно существенно улучшить состояние многих пациентов и уменьшить экономический ущерб, связанный с нетрудоспособностью вследствие поясничной боли.

А.Е. Каратеев:

– Очень хотелось бы, чтобы практикующие врачи внимательно ознакомились с последними рекомендациями Российского общества по изучению боли, в создании которых мы принимали участие и использовали их в своей повседневной практике. Это снимет многие вопросы и позволит улучшить результаты лечения пациентов с неспецифической болью в спине.



Беседовала Людмила Головина

Список литературы

1. Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(18):2012–2018. doi: 10.1097/BRS.0b013e318133fb82.
2. Mendy A., Park J., Vieira E.R. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1821–1829. doi: 10.1093/ije/dyy187.
3. Chou R., Fu R., Carrino J.A., Deyo R.A. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9662):463–472. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60172-0.
4. Spitzer W.O., LeBlanc F.E., Dupuis M., Abenhaim L., Belanger A.Y., Bloch R. et al. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. A monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987;12(7 Suppl):S1–S59. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2961086/>.
5. van Tulder M.W., Becker A., Bekkering T., Breen A., Gil del Real M.T., Hutchinson A. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15 Suppl 2(Suppl 2):S169–S191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
6. 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 Suppl 2(Suppl 2):S192–S300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
7. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28192789>.
8. 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.
9. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Каратеев А.Е. 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.
10. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Каратеев А.Е. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16.
11. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Каратеев А.Е. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24.
12. 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.
13. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Клинический опыт применения мелоксикама (мовалис) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):68–72. doi: 10.14412/2074-2711-2012-387.
14. Каратеев А.Е., Лила А.М., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии). *Современная ревматология*. 2019;13(2):31–37. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37.

Боль в шее как проблема нашего времени

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

А.А. Головачева, ORCID: 0000-0002-2845-7323, e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

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

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

Резюме

В течение жизни боль в шее возникает у 20–70% людей, в общей популяции ее распространенность составляет 4,9%, а ежегодная заболеваемость варьирует от 30 до 70%. Боль в шее значительно снижает качество жизни и может привести к нетрудоспособности. Установлено, что экономическое бремя боли в шее высоко и связано с размерами денежных затрат на лечение, с «упущенной выгодой» из-за болезни сотрудника, компенсаций по обследованию и больничному листу. За последнее десятилетие наблюдается рост распространенности боли в шее, что повышает значимость совершенствования диагностики, профилактики и лечения боли в шее. В зависимости от продолжительности боль в шее классифицируют на острую, подострую и хроническую. Боль в шее может быть неспецифической (скелетно-мышечной), вторичной (специфической, симптоматической) или связанной с дискогенной радикулопатией или шейной миелопатией. Наиболее часто встречается неспецифическая боль в шее. Эффективное лечение неспецифической боли в шее включает лечебную гимнастику, мануальную терапию, рекомендации по образу жизни, активности и эргономике при организации рабочего пространства. Выявление и коррекция факторов риска возникновения, персистенции и хронизации боли в шее имеют большое значение в профилактике и лечении пациентов. К фармакотерапии боли в шее относятся препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС): лорноксикам, который показал свою эффективность и хорошую переносимость в лечении боли в шее, цервикокраниалгий, послеоперационных и скелетно-мышечных болей. Терапию НПВС рекомендуется назначать кратким курсом в минимальных терапевтических дозах. При хроническом течении боли в шее могут назначаться антидепрессанты, особенно при сочетанной депрессии.

Ключевые слова: боль в шее, цервикалгия, лечение, факторы риска, НПВС, НПВП, лорноксикам

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А., Зиновьева О.Е. Боль в шее как проблема нашего времени. *Медицинский совет*. 2020;(19):14–20. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-14-20.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neck pain as the problem of our time

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

Anzhelika A. Golovacheva, ORCID: 0000-0002-2845-7323, e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

Olga E. Zinoviyeva, ORCID: 0000-0001-5937-9463, e-mail: zinoviyevaolga@yandex.ru

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

Abstract

During life, neck pain occurs in 20-70% of people, its prevalence in the total population is 4.9%, and the annual morbidity varies from 30 to 70%. Neck pain significantly reduces the quality of life and can lead to disability. It was found that the economic burden of neck pain is high and is associated with the amount of money spent on treatment, with «lost profits» due to employee illness, compensation for examinations and sick leave. Over the past decade, there has been an increase in the prevalence of neck pain, which increases the importance of improving the diagnostics, prevention and treatment of neck pain. Depending on the duration, neck pain is classified as acute, subacute and chronic. Neck pain may be non-specific (skeletal-muscular), secondary (specific, symptomatic) or associated with discogenic radiculopathy or cervical myelopathy. Nonspecific neck pain is the most common. Effective treatment of nonspecific neck pain includes therapeutic gymnastics, manual therapy, recommendations on lifestyle, activity and ergonomics in the organization of the workplace. Identification and correction of risk factors of neck pain occurrence, persistence and chronization are of great importance in the prevention and treatment of patients. Neck pain pharmacotherapy includes drugs from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): lornoxicam, which has shown its effectiveness and good tolerance in the treatment of neck pain, cervicocranialgia, postoperative and skeletal-muscular pain. It is recommended to prescribe a short course of NSAIDs therapy in minimal therapeutic doses. In the chronic course of neck pain, antidepressants may be prescribed, especially when combined with depression.

Keywords: neck pain, cervicalgia, treatment, risk factors, NSAID, lornoxicam

For citation: Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Zinoviyeva O.E. Neck pain as the problem of our time. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):14–20. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-14-20.

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

ВВЕДЕНИЕ

В международных публикациях и исследованиях по боли в шее принято, что сам термин «боль в шее» означает патологическое состояние, которое характеризуется наличием боли в области шеи с или без иррадиации боли в одну или две руки, при этом боль сохраняется не менее одного дня [1]. Боль в шее распространена в общей популяции, может приводить к нетрудоспособности и экономическим расходам по обследованию, лечению, больничным листам и «упущенной выгоде» из-за болезни работающего человека [2, 3]. Наиболее часто встречается неспецифическая, скелетно-мышечная боль в шее [4]. В последние годы в мире наблюдается рост заболеваемости болью в шее, что во много связано с низкой физической активностью, стрессом, длительной работой за компьютером и чрезмерным, неправильным использованием смартфонов, планшетов и других гаджетов в повседневной жизни [2, 3]. Своевременное лечение, рациональная оценка факторов риска рецидивов и хронического течения боли, эффективные меры профилактики помогут снизить распространенность боли в шее, улучшить качество жизни и повседневную активность пациентов.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СОЦИАЛЬНАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БОЛИ В ШЕЕ

По результатам эпидемиологических исследований в течение жизни боль в шее возникает у 22–70% людей [5]. Распространенность боли в шее составляет 4,9% в общей популяции, при этом среди женщин боль в шее встречается чаще (5,8%), чем среди мужчин (4,0%) [6]. Интересно, что боль в шее чаще встречается в странах с высоким уровнем дохода, чем в странах с низким уровнем дохода. Боль в шее больше распространена среди жителей городов, чем среди жителей сельской местности [7]. Ежегодная заболеваемость болью в шее составляет от 30 до 50% в общей популяции [5]. Боль в шее, приводящая к нетрудоспособности, встречается от 2 до 11% в год в общей популяции и от 11 до 14% в год среди работающего населения [5]. Авторы масштабного популяционного исследования показали, что рост частоты развития боли в шее начинается после 20 лет и достигает пиковых значений к 45–55 годам [8].

По результатам регулярных крупных исследований под эгидой «Всемирное бремя заболеваний и факторов риска» боль в шее становится все более распространенной и значимой проблемой для взрослого населения [1]. По данным исследования от 2010 г., из 291 заболевания и патологического состояния боль в шее занимала 21-е место как причина нетрудоспособности [9]. А в 2013 г. боль в шее поднялась в данном рейтинге до 19-го места [10]. Авторы исследования, проведенного в Массачусетском университете, показали, что из-за скелетно-мышечной боли в шее 42% работающих людей находились на больничном листе одну и более недели, при этом у 26% наблюдался рецидив боли в шее в течение 1 года [11]. Боль в шее занимает четвертое место (после боли в

спине, депрессии и артралгии) по общему количеству лет нетрудоспособности в общей популяции [9]. Экономическое бремя боли в шее признается высоким как за счет затрат на обследование и лечение, так и за счет «упущенной выгоды» из-за болезни сотрудника, компенсаций по больничному листу [2, 3].

ПРИЧИНЫ, ВИДЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛИ В ШЕЕ

Выделяют четыре типа боли в шее [1]:

- 1) боль в шее с ограничением объема движений в области шеи (неспецифическая, скелетно-мышечная боль),
- 2) боль в шее, ассоциированная с нарушением координации и движений в области шеи (хлыстовая травма шеи),
- 3) боль в шее, ассоциированная с головной болью (цервикогенная головная боль),
- 4) боль в шее с иррадиацией боли (радикулопатия, миелопатия, невропатическая боль).

По длительности боль в шее классифицируют на острую (до 6 нед.), подострую (от 6 нед. до 3 мес.) и хроническую (более 3 мес.) [12]. На основании ведущего патогенетического механизма выделяют следующие виды боли в шее: ноцицептивная (скелетно-мышечная), невропатическая (вследствие радикулопатии или миелопатии) и смешанная (при наличии ноцицептивного и невропатического компонента боли) [13]. Также боль в шее можно классифицировать на неспецифическую (скелетно-мышечную) боль в шее, дискогенную радикулопатию на шейном уровне и вторичную, специфическую боль в шее (вследствие инфекций, травм, новообразований, неудачных операций на позвоночнике, заболеваний соединительной ткани) [13].

Наиболее часто встречается неспецифическая скелетно-мышечная боль, связанная с дисфункцией фасеточных суставов или миофасциальным болевым синдромом [14, 15]. Диагноз неспецифической, скелетно-мышечной боли в шее ставится при исключении дискогенной радикулопатии и вторичных, специфических причин боли в шее [16].

Систематически обзор 14 исследований показал, что к факторам риска боли в шее относятся женский пол, возраст, высокие требования на работе, статус «бывшего курильщика», низкая социальная поддержка, проблемы с работой, наличие боли в спине в анамнезе [17]. Высокий уровень повторных обострений и хронизации боли в шее. Если боль в шее уже однократно возникла, то в 50–85% возникнет рецидив в течение 1–5 лет. У 30% пациентов боль в шее хронизируется, у 37% пациентов наблюдается персистирующее течение боли в шее, когда за 12 мес. чередуются периоды ремиссии и обострения [1]. В общей популяции хроническая боль в шее встречается чаще среди женщин среднего возраста [18]. К факторам риска хронического или персистирующего течения боли в шее относятся эмоциональные расстройства, неудовлетворенность работой, женский пол, наличие болевых синдромов у родственников, сопутствующая боль в спине,

сопутствующая головная боль, катастрофизация боли, приверженность к пассивным методам преодоления боли (например, к приему обезболивающих препаратов, к массажу, к физиотерапии), травма в анамнезе, сидячий образ жизни, вторичная выгода, курение [19]. Среди пациентов с болью в шее распространены такие сочетанные заболевания, как боль в спине, артралгии, головная боль, депрессия, тревожное расстройство, бессонница [4], что ухудшает течение боли в шее и усложняет лечение таких пациентов.

«СОВРЕМЕННЫЕ» ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ В ШЕЕ

На сегодняшний день большое количество людей каждый день пользуется смартфонами, планшетами, ноутбуками не только для работы, но и в развлекательных целях (для сетевых игр, просмотра фильмов, видеороликов, социальных сетей и др.). Длительные статические нагрузки на область шеи, нарушение правил эргономики при работе за ноутбуками и планшетами, чрезмерное по времени использование гаджетов приводят к развитию скелетно-мышечной боли в шее и плечах, цервикогенной головной боли, неприятным ощущениям в глазах (напряжению, двоению, жжению, сухости). Данные выводы были сделаны авторами исследований, изучавших влияние компьютеров и гаджетов на развитие скелетно-мышечных болей в шее. Все перечисленные симптомы объединяют в т. н. компьютерный синдром. В университете Ямайки было проведено крупное исследование, включавшее 409 студентов [20]. Боль в шее беспокоила 75,1% студентов, ощущение напряжения в глазах – 67% студентов, боль в плече – 66,5% студентов, ощущение зуда и жжения в глазах – 61,9%. Авторы исследования установили, что на вероятность развития компьютерного синдрома, в частности на боль в шее, влияет то, как студент сидит и смотрит на экран гаджета. Наиболее часто и наиболее выражено компьютерный синдром встречался среди тех студентов, которые держали экран ниже лица, наклоняли голову и смотрели на экран вниз. Реже компьютерный синдром встречался среди тех студентов, которые держали экран гаджета перед лицом и не сгибали шею. Следование правилам эргономики при организации рабочего пространства улучшало самочувствие студентов. Крупное исследование с участием студентов медицинского и экономического факультетов из университета Саудовской Аравии показало, что болью в шее страдают 82,2% обучающихся [21]. Использование электронных устройств более 5 ч (относительный риск = 1,52; 95% доверительный интервал: 1,07, 2,16) было сопряжено с риском развития компьютерного синдрома. Боль в шее чаще встречалась среди студентов экономического факультета, которые не понимали природу развития симптомов и не соблюдали эргономические рекомендации по организации рабочего пространства. Авторы заключили, что в профилактике развития компьютерного синдрома и боли в шее большое значение имеет соблюдение правил в отношении следующих факторов: количество часов,

проведенных за электронным устройством; расстояние между лицом и экраном; яркость экрана; освещение в комнате.

Авторы австралийской обзорной публикации от 2019 г. отметили, что именно чрезмерное использование смартфонов и планшетов приобрело особое значение в развитии скелетно-мышечных болей в шее и плеч, головной боли, нарушении зрения в современном обществе [22]. В отличие от компьютеров, смартфоны и планшеты люди используют в течение всего дня, в транспорте, лежа в постели или на диване, при этом грубо нарушаются правила эргономики (длительные статические положения шеи и плеч; слишком близкое расстояние между экраном и глазами; чрезмерное количество часов, проводимых в целом за день за экраном смартфона или планшета; малый размер шрифта и изображений).

ЛЕЧЕНИЕ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ В ШЕЕ

В большинстве случаев острая неспецифическая боль в шее имеет благоприятный прогноз и при своевременном, рациональном лечении разрешается в течение 6 нед. [19]. Для предупреждения повторных обострений и хронизации боли в шее целесообразно оценить наличие у пациента вышеописанных факторов риска. Если данные факторы риска выявлены, то необходимо провести их коррекцию (например, в случае малоподвижного образа жизни, курения) или их лечение (например, при наличии эмоционального расстройства, сочетанной боли в спине или головной боли).

При неспецифической боли в спине проведено большое количество рандомизированных клинических исследований по эффективности и безопасности различных методов лечения. По лечению неспецифической боли в шее опубликовано значительно меньшее количество рандомизированных клинических исследований. При лечении боли в шее рекомендуется комбинированный подход, включающий физические, поведенческие и фармакологические методы [4, 23]. В соответствии с последними североамериканскими рекомендациями по ведению пациентов с болью в шее при неспецифической скелетно-мышечной боли эффективны следующие методы лечения [1]:

- 1) мануальная терапия, проводимая на области шейного и грудного отдела позвоночника,
- 2) лечебная гимнастика,
- 3) информирование пациента о причинах боли и благоприятном прогнозе.

Перечисленные методы эффективны в лечении неспецифической боли в шее острого, подострого и хронического течения. Отмечено, что комбинация мануальной терапии и лечебной гимнастики эффективнее, чем мануальная терапия в качестве монотерапии. При хронической неспецифической боли в шее рекомендуется коррекция образа жизни – повышение физической активности, избегание длительных статических нагрузок на шейный отдел позвоночника [1]. При наличии психологических проблем, катастрофизации боли, болевого

поведения, эмоциональных расстройств рекомендуется их коррекция и лечение с помощью психологических методов, среди которых наиболее изучена и практически значима когнитивно-поведенческая терапия [24].

Для лечения хронической неспецифической боли в шее также может применяться иглорефлексотерапия, но эффективность данного метода кратковременна [25]. При острой и подострой неспецифической боли в шее могут использоваться блокады с введением местного анестетика в область фасеточных суставов (как с терапевтической, так и с диагностической целью). У 39% пациентов после введения анестетика в область болезненного фасеточного сустава наблюдается снижение боли на 80% и более [26, 27]. Однако необходимы контролируемые исследования для оценки долгосрочности терапевтического эффекта. В качестве фармакотерапии неспецифической боли в шее применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [4, 28–31]. В российских рекомендациях по рациональному применению НПВС в клинической практике подчеркивается, что эффективность различных препаратов из группы НПВС при их использовании в средних и высоких терапевтических дозах сопоставима [15]. Выбор определенного препарата из группы НПВС осуществляется на основании информации о наличии сопутствующих заболеваний у пациента и о возможных побочных эффектах от препарата [32]. Для лечения скелетно-мышечных болей целесообразно применять минимальную терапевтическую дозу НПВС кратким курсом. При наличии сочетанного эмоционального расстройства у пациента с хронической неспецифической болью в шее могут быть назначены антидепрессанты [4, 28]. Хирургическое лечение неспецифической боли в шее не рекомендуется [4].

Профилактика боли в шее направлена на избегание длительных статических положений головы и шеи, организацию рабочего места с учетом рекомендаций по эргономике, избегание резких движений в области шеи, чередование работы за компьютером и отдыха, в течение которого возможно проводить гимнастику или самостоятельный массаж мышц шеи, использование ортопедических матрасов и подушек [14].

ЛОРНОКСИКАМ (КСЕФОКАМ) В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ В ШЕЕ

Лорноксикам – это препарат из группы НПВС, который ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2 [33]. В отличие от других НПВС лорноксикам не оказывает ингибирующего влияния на активность фермента 5-липоксигеназы и, таким образом, не подавляет синтез лейкотриенов, направляя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь; арахидоновая кислота и ее липоксигеназные метаболиты могут подавлять болевую афферентацию [34]. Лорноксикам повышает уровень эндогенных опиоидов динарфина и бета-эндорфина, активируя тем самым физиологическую антиноцицептивную систему организма [35].

В исследовании В.А. Горского и соавт. было показано, что лорноксикам достоверно ингибирует выработку как

провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), так и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 мононуклеарных клеток периферической крови у здоровых доноров *in vitro*. Авторы заключили, что значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов служит аргументом в пользу выраженного противовоспалительного эффекта лорноксикама [36]. Лорноксикам обладает коротким периодом полувыведения (3–4 ч), что способствует снижению кумуляции вещества в организме и уменьшению вероятности развития побочных эффектов [37].

Результаты клинических исследований показали эффективность и безопасность лорноксикама в лечении боли в шее. М.Н. Шаров и соавт. провели клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения лорноксикама при цервикокраниалгии [31]. В исследовании участвовало 36 пациентов (средний возраст 44,6 года), проходивших лечение стационарно в неврологическом отделении. Все пациенты были разделены на три группы: первая группа ($n = 12$) получала диклофенак в дозе 75 мг (3 мл) 2 раза в сутки в течение 7 дней; вторая группа получала лорноксикам (Ксефокам) в дозе 8 мг/сут парентерально в течение 7 дней; третья группа была контрольной, без обезболивающего препарата. По показаниям все пациенты получали лечение, включавшее миорелаксанты, витамины группы В, препараты, улучшающие периферическое кровообращение, физиотерапию, массаж и лечебную гимнастику. Через 7 дней лечения регресс боли наблюдался у 84% пациентов из группы лорноксикама (Ксефокама), у 47% пациентов из группы диклофенака и у 32% пациентов из контрольной группы. Побочные эффекты (ощущение дискомфорта в эпигастральной области, расстройство стула, головная боль) возникли у 5 пациентов из группы диклофенака, у 1 пациента из группы лорноксикама (Ксефокама). Побочные эффекты разрешились самостоятельно после прекращения терапии. Авторы сделали вывод, что терапия лорноксикамом (Ксефокамом) эффективная и безопасна в лечении цервикалгии.

В индийском исследовании, включавшем 45 пациентов с болью в шее после оперативного вмешательства (по поводу заболеваний щитовидной железы, кист или новообразований в области глотки и гортани), изучалась эффективность и переносимость лорноксикама в сравнении с трамадолом [38]. Все пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа ($n = 22$) получала лорноксикам (внутримышечно по 16 мг два раза в день в первый день после операции, по 8 мг два раза в последующие 4 дня); вторая группа ($n = 23$) получала трамадол (внутримышечно по 50 мг два раза в день в первый день после операции, перорально по 50 мг два раза в день в последующие 4 дня). Обезболивающий эффект лорноксикама был сопоставим с обезболивающим эффектом трамадола по выраженности и скорости наступления. Уже на второй день лечения и в группе лорноксикама, и в группе трамадола наблюдалось клинически значимое снижение боли. Через 5 дней лечения средняя интенсивность боли в группе лорноксикама снизилась с $9,0 \pm 0,14$ до $0,9 \pm 0,17$ балла по

ВАШ, а в группе трамадола – с $9,0 \pm 0,13$ до $1,3 \pm 0,23$ балла по ВАШ. Терапия лорноксикамом переносилась пациентами значимо лучше, чем терапия трамадолом. Побочные эффекты (тошнота, дискомфортные ощущения в области живота) возникли у двух пациентов из группы лорноксикама и у пяти пациентов из группы трамадола. Побочные эффекты не требовали дополнительного лечения, прекратились самостоятельно после завершения терапии лорноксикамом или трамадолом. Лорноксикам относится к обезболивающим препаратам, которые часто применяют для лечения различных видов послеоперационной боли, что связано с выраженным и быстрым анальгетическим эффектом лорноксикама, с его хорошей переносимостью [39, 40]. По результатам Кохрановского обзора менее чем за 6 ч лорноксикам в дозе 8 мг снижает интенсивность послеоперационной боли на 50% и более, при этом не вызывает серьезных нежелательных явлений [41].

Лорноксикам входит в состав препарата Ксефокам, который широко применяется в российской практике и представлен двумя лекарственными формами: в виде таблеток (по 4 и 8 мг) и лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечных и внутривенных инъекций (по 8 мг в одном флаконе)¹ [37, 42]. Рекомендуемая доза для однократного приема Ксефокама – от 4 до 8 мг, обезболивающий эффект начинает развиваться через 45–60 мин после приема. Ксефокам рапид – таблетированная форма препарата, которая быстро абсорбируется. После приема 8 мг Ксефокама рапид обезболивающий эффект развивается через 30 мин, что сопоставимо со

скоростью наступления обезболивающего эффекта после внутримышечной инъекции Ксефокама [37]. Продолжительность приема лорноксикама определяется врачом, но при неспецифической боли в шее обычно не превышает 7 дней. Применение препарата НПВС в минимально эффективной дозе и минимально возможным коротким курсом позволяет помочь пациенту с болью в шее и при этом снизить риски развития побочных эффектов [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, боль в шее распространена в современном обществе. Наиболее часто встречается неспецифическая скелетно-мышечная боль в шее, связанная с дисфункцией фасеточных суставов и миофасциальным синдромом. Лечение неспецифической боли в шее комплексное, включает применение физических, поведенческих и фармакологических методов. Наибольшей эффективностью в лечении неспецифической боли в шее обладают лечебная гимнастика, мануальная терапия, соблюдение эргономических правил по организации рабочего пространства. В качестве фармакотерапии боли в шее применяются НПВС, в частности лорноксикам. Эффективность и хорошая переносимость лорноксикама при боли в шее показана в клинических исследованиях. Ксефокам – препарат лорноксикама, который выпускается в форме таблеток и лиофилизата для инъекций. При хроническом течении боли в шее и сочетанных эмоциональных расстройствах могут назначаться антидепрессанты.



Поступила / Received 11.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2020
Принята в печать / Accepted 06.11.2020

Список литературы

- Blanpied P., Gross A., Elliott J., Devaney L., Clewley D., Walton D. et al. Neck Pain: Revision 2017. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability and Health From the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017;47(7):A1–A83. doi: 10.2519/jospt.2017.0302.
- Borghouts J.A., Koes B.W., Vondeling H., Bouter L.M. Cost-of-illness of neck pain in The Netherlands in 1996. *Pain.* 1999;80(3):629–636. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00268-1.
- Rempel D.M., Harrison R.J., Barnhart S. Work-related cumulative trauma disorders of the upper extremity. *JAMA.* 1992;267(6):838–842. doi: 10.1001/jama.1992.03480060084035.
- Табеева Г.Р. Боль в шее: клинический анализ причин и приоритетов терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2S):69–75. doi: doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-69-75.
- Haldeman S., Carroll L., Cassidy J.D. Findings from the Bone and Joint Decade 2000 to 2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Occup Environ Med.* 2010;52(4):424–427. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181d44f3b.
- March L., Smith E.U., Hoy D.G., Cross M.J., Sanchez-Riera L., Blyth F. et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(3):353–366. doi: 10.1016/j.berh.2014.08.002.
- Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):783–792. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
- Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Buchbinder R., Mansournia M.A., Bettampadi D. et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ.* 2020;368:m791. doi: 10.1136/bmj.m791.
- Murray C.J., Vos T., Lozano R., Naghavi M., Flaxman A.D., Michaud C. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197–2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
- GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray C.J., Barber R.M., Foreman K.J., Abbasoglu Ozgoren A., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet.* 2015;386(10009):2145–2191. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X.
- Pransky G., Benjamin K., Hill-Fotouhi C., Himmelstein J., Fletcher K.E., Katz J.N., Johnson W.G. Outcomes in work-related upper extremity and low back injuries: results of a retrospective study. *Am J Ind Med.* 2000;37(4):400–409. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(200004)37:4<400::aid-ajim10>3.0.co;2-c.
- Bogduk N. The anatomy and pathophysiology of neck pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2011;22(3):367–382. doi: 10.1016/j.pmr.2011.03.008.
- Martel J.W., Potter S.B. Evaluation and Management of Neck and Back Pain. *Semin Neurol.* 2019;39(1):41–52. doi: 10.1055/s-0038-1677044.
- Исайкин А.И. Боль в шее: причины, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(4):94–98. doi: 10.14412/2074-2711-2011-354.
- Каратеев А.Е., Дыдыкина И.С., Камчатнов П.Р., Мазуренко С.О., Наприенко М.В. и др. Персонификация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года. *Медицинский совет.* 2018;18(7):76–84. doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84.
- Binder A.I. Neck pain. *BMJ Clin Evid.* 2008;(Aug 4):1103. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19445809>.
- McLean S.M., May S., Klaber-Moffett J., Sharp D.M., Gardiner E. Risk factors for the onset of non-specific neck pain: a systematic review. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(7):565–572. doi: 10.1136/jech.2009.090720.

18. Goode A.P., Freburger J., Carey T. Prevalence, practice patterns, and evidence for chronic neck pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1594–1601. doi: 10.1002/acr.20270.
19. Vasseljen O., Woodhouse A., Bjørngaard J.H., Leivseth L. Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. *Pain*. 2013;154(8):1237–1244. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.032.
20. Mowatt L., Gordon C., Santosh A.B.R., Jones T. Computer vision syndrome and ergonomic practices among undergraduate university students. *Int J Clin Pract*. 2018;72(1). doi: 10.1111/ijcp.13035.
21. Al Tawil M., Aldokhayel S., Zeitouni L., Qadoui T., Hussein S., Ahamed S.S. Prevalence of self-reported computer vision syndrome symptoms and its associated factors among university students. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(1):189–195. doi: 10.1177/1120672118815110.
22. Jaiswal S., Asper L., Long J., Lee A., Harrison K., Golebiowski B. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clin Exp Optom*. 2019;102(5):463–477. doi: 10.1111/cxo.12851.
23. Долгова Л.Н., Красивина И.Г. Боль в плече и шее: междисциплинарные аспекты лечения. *Медицинский совет*. 2017;17(5):50–57. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-50-57.
24. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):25–32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-25-32.
25. Irnich D., Behrens N., Molzen H., König A., Gleditsch J., Krauss M. et al. Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain. *BMJ*. 2001;322(7302):1574–1578. doi: 10.1136/bmj.322.7302.1574.
26. Manchikanti L., Helm S., Singh V., Benyamin R.M., Datta S., Hayek S.M. et al. An algorithmic approach for clinical management of chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2009;12(4):E225–E264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19668283/>.
27. Falco F.J., Erhart S., Wargo B.W., Bryce D.A., Atluri S., Datta S., Hayek S.M. Systematic review of diagnostic utility and therapeutic effectiveness of cervical facet joint interventions. *Pain Physician*. 2009;12(2):323–344. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305483/>.
28. Douglass A.B., Bope E.T. Evaluation and treatment of posterior neck pain in family practice. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(Suppl. 1):13–22. doi: 10.3122/jabfm.17.suppl.1.s13.
29. Дадашева М.Н., Нуруллина Г.И., Горенков Р.В. Цервикокраниалгия: обоснование и оценка клинической эффективности терапии российскими генериками декскетопрофена и толперизона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):94–99. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-94-99.
30. Четч Е.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с болью в шее. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):4–8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-4-8.
31. Шаров М.Н., Фищенко О.Н. Эффективность применения Ксефокама при цервикокраниалгии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и Психиатрия*. 2013;3(52):18–22. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_primeneniya_ksefokama_pri_servikokranialgii.html.
32. Ahmed M.O., Al-Badr A.A. Lornoxicam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2011;36:205–239. doi: 10.1016/B978-0-12-387667-6.00006-3.
33. Hillstrom C., Jakobsson J.G. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(12):1679–1694. doi: 10.1517/14656566.2013.805745.
34. Костенко Е.В. Постинсультные болевые синдромы: клинические аспекты, диагностические критерии, особенности терапии и реабилитационных мероприятий. *Медицинский совет*. 2017;17(6):63–71. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-63-71.
35. Kullich W., Klein G. Die Ausschüttung der körpereigenen Opiatpeptide Dynorphin und β -Endorphin unter dem Einfluß des nicht-steroidalen Antirheumatikums Lornoxicam i.v. *Aktuelle Rheumatologie*. 1992;17(4):128–132. doi: 10.1055/s-2008-1047362.
36. Горский В.А., Аранов М.А., Ковальчук Л.В., Ованесян Э.Р., Хорева М.В., Никонова А.С. и др. Синдром системной воспалительной реакции при остром панкреатите: особенности молекулярной патофизиологии и возможные пути коррекции. *Современные технологии в медицине*. 2010;2(3):39–44. Режим доступа: <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2010/2/615>.
37. Шевченко Е.В., Пилипович А.А. Лорноксикам (Ксефокам) в терапии болевого синдрома. *ПМЖ*. 2012;0(23). Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Lornoksikam_Ksefokam_v_terapii_bolevogo_sindroma/.
38. Das S.K., Banerjee M., Mondal S., Ghosh B., Ghosh B., Sen S. A comparative study of efficacy and safety of lornoxicam versus tramadol as analgesics after surgery on head and neck. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(Suppl. 1):126–130. doi: 10.1007/s12070-013-0617-y.
39. Coşkun E., Dinçer E., Turan G., Özgültekin A. Postoperative Analgesic Efficacy of Preemptive and Postoperative Lornoxicam or Tramadol in Lumbar Disc Surgery. *Türk J Anaesthesiol Reanim*. 2019;47(5):375–381. doi: 10.5152/TJAR.2019.60963.
40. Cohen S.P. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):284–299. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008.
41. Hall P.E., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4(CD007441). doi: 10.1002/14651858.CD007441.pub2.
42. Трухан Д.И. Скелетно-мышечные боли: актуальные аспекты лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):129–135. Режим доступа: https://consilium.orcscience.ru/archive/2017/tom-19-2-2017/skeletno-myshechnye-boli-aktualnye-aspekty-lecheniya-na-etape-okazaniya-pervichnoy-mediko-sanitarnoy_2290/2element.

References

1. Blanpied P., Gross A., Elliott J., Devaney L., Clewley D., Walton D. et al. Neck Pain: Revision 2017. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability and Health From the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(7):A1–A85. doi: 10.2519/jospt.2017.0302.
2. Borghouts J.A., Koes B.W., Vondeling H., Bouter L.M. Cost-of-illness of neck pain in The Netherlands in 1996. *Pain*. 1999;80(3):629–636. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00268-1.
3. Rempel D.M., Harrison R.J., Barnhart S. Work-related cumulative trauma disorders of the upper extremity. *JAMA*. 1992;267(6):838–842. doi: 10.1001/jama.1992.03480060084035.
4. Tabeeva G.R. Neck pain: a clinical analysis of causes and therapy priorities. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):69–75. (In Russ.) doi: doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-69-75.
5. Haldeman S., Carroll L., Cassidy J.D. Findings from the Bone and Joint Decade 2000 to 2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Occup Environ Med*. 2010;52(4):424–427. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181d44f3b.
6. March L., Smith E.U., Hoy D.G., Cross M.J., Sanchez-Riera L., Blyth F. et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(3):353–366. doi: 10.1016/j.berh.2014.08.002.
7. Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):783–792. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
8. Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Buchbinder R., Mansournia M.A., Bettampadi D. et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*. 2020;368:m791. doi: 10.1136/bmj.m791.
9. Murray C.J., Vos T., Lozano R., Naghavi M., Flaxman A.D., Michaud C. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
10. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray C.J., Barber R.M., Foreman K.J., Abbasoglu Ozgoren A., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145–2191. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X.
11. Pransky G., Benjamin K., Hill-Fotouhi C., Himmelstein J., Fletcher K.E., Katz J.N., Johnson W.G. Outcomes in work-related upper extremity and low back injuries: results of a retrospective study. *Am J Ind Med*. 2000;37(4):400–409. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(200004)37:4<400::aid-ajim10>3.0.co;2-c.
12. Bogduk N. The anatomy and pathophysiology of neck pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011;22(3):367–382. doi: 10.1016/j.pmr.2011.03.008.
13. Martel J.W., Potter S.B. Evaluation and Management of Neck and Back Pain. *Semin Neurol*. 2019;39(1):41–52. doi: 10.1055/s-0038-1677044.
14. Isaikin A.I. Neck pain: causes, diagnosis, treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(4):94–98. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-354.
15. Karateev A.E., Lila A.M., Dydykina I.S., Kamchatnov P.R., Mazurenko S.O., Naprienko M.V. et al. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;18(7):76–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84.
16. Binder A.I. Neck pain. *BMJ Clin Evid*. 2008;(Aug 4):1103. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19445809/>.
17. McLean S.M., May S., Klaber-Moffett J., Sharp D.M., Gardiner E. Risk factors for the onset of non-specific neck pain: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(7):565–572. doi: 10.1136/jech.2009.090720.

18. Goode A.P., Freburger J., Carey T. Prevalence, practice patterns, and evidence for chronic neck pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1594–1601. doi: 10.1002/acr.20270.
19. Vasseljen O., Woodhouse A., Bjørngaard J.H., Leivseth L. Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. *Pain*. 2013;154(8):1237–1244. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.032.
20. Mowatt L., Gordon C., Santosh A.B.R., Jones T. Computer vision syndrome and ergonomic practices among undergraduate university students. *Int J Clin Pract*. 2018;72(1). doi: 10.1111/ijcp.13035.
21. Al Tawil L., Aldokhayel S., Zeitouni L., Qadoumi T., Hussein S., Ahamed S.S. Prevalence of self-reported computer vision syndrome symptoms and its associated factors among university students. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(1):189–195. doi: 10.1177/1120672118815110.
22. Jaiswal S., Asper L., Long J., Lee A., Harrison K., Golebiowski B. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clin Exp Optom*. 2019;102(5):463–477. doi: 10.1111/cxo.12851.
23. Dolgova L.N., Krasivina I.G. Shoulder and Neck Pain: interdisciplinary aspects of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(17):50–57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-50-57.
24. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):25–32. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-25-32.
25. Irnich D., Behrens N., Molzen H., König A., Gleditsch J., Krauss M. et al. Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain. *BMJ*. 2001;322(7302):1574–1578. doi: 10.1136/bmj.322.7302.1574.
26. Manchikanti L., Helm S., Singh V., Benyamin R.M., Datta S., Hayek S.M. et al. An algorithmic approach for clinical management of chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2009;12(4):E225–E264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19668283/>.
27. Falco F.J., Erhart S., Wargo B.W., Bryce D.A., Atluri S., Datta S., Hayek S.M. Systematic review of diagnostic utility and therapeutic effectiveness of cervical facet joint interventions. *Pain Physician*. 2009;12(2):323–344. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305483/>.
28. Douglass A.B., Bope E.T. Evaluation and treatment of posterior neck pain in family practice. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(Suppl. 1):13–22. doi: 10.3122/jabfm.17.suppl.1.s13.
29. Dadasheva M.N., Nurullina G.I., Gorenkov R.V. Cervicocranialgia: rationale for and evaluation of the clinical efficiency of therapy with the Russian generics of dexametoprolfen and tolperisone. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):94–99. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-94-99.
30. Chechet E.A., Parfenov V.A. Management of patients with neck pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):4–8. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-4-8.
31. Sharov M.N., Fishchenko O.N. Effektivnost' primeneniya Ksefokama pri cervikokranialgii. Effektivnaya farmakoterapiya. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Nevrologiya i Psihiatriya*. 2013; 3(32):18–22 (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/articles/effektivnost-primeneniya-ksefokama-pri-tservikokranialgii.html>.
32. Ahmed M.O., Al-Badr A.A. Lornoxicam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2011;36:205–239. doi: 10.1016/B978-0-12-387667-6.00006-3.
33. Hillstrom C., Jakobsson J.G. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(12):1679–1694. doi: 10.1517/14656566.2013.805745.
34. Kostenko E.V. Post-Stroke pain syndromes: clinical aspects, diagnostic criteria, features of therapy and rehabilitation measures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(17):63–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-63-71.
35. Kullich W., Klein G. Die Ausschüttung der körpereigenen Opiatpeptide Dynorphin und δ -Endorphin unter dem Einfluß des nicht-steroidalen Antirheumatikums Lornoxicam i.v. *Aktuelle Rheumatologie* 1992;17(4):128–132. doi: 10.1055/s-2008-1047362.
36. Gorsky V.A., Agapov M.A., Kovalchuk E.R., Ovanesyan E.R., Khoreva M.V., Nickonova I.V. et al. Syndrome of a Systemic Inflammatory Reaction at the Acute Pancreatitis: Peculiarities of a Molecular Pathophysiology and Possible Ways of Correction. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2010;(2):39–44. (In Russ.) Available at: <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2010/2/615>.
37. Shevchenko E.V., Pilipovich A.A. Lornoxicam (Ksefokam) in the treatment of pain syndrome. *RMZH = RMI*. 2012;(0):23. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lornoksikam_Ksefokam_v_terapii_bolevogo_sindroma/.
38. Das S.K., Banerjee M., Mondal S., Ghosh B., Ghosh B., Sen S. A comparative study of efficacy and safety of lornoxicam versus tramadol as analgesics after surgery on head and neck. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(Suppl. 1):126–130. doi: 10.1007/s12070-013-0617-y.
39. Coşkun E., Dincer E., Turan G., Özgültekin A. Postoperative Analgesic Efficacy of Preemptive and Postoperative Lornoxicam or Tramadol in Lumbar Disc Surgery. *Türk J Anaesthesiol Reanim*. 2019;47(5):375–381. doi: 10.5152/TJAR.2019.60965.
40. Cohen S.P. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):284–299. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008.
41. Hall P.E., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007441. doi: 10.1002/14651858.CD007441.pub2.
42. Trukhan D.I. Musculoskeletal pain: actual aspects of treatment at the stage of primary medical care. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):129–135. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/archive/2017/tom-19-2-2017/skeletno-myshechnye-boli-aktualnye-aspekty-lecheniya-na-etape-okazaniya-pervichnoy-mediko-sanitarnoy_2290/?element.

Информация об авторах:

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

Головачева Анжелика Александровна, студентка Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

Зиновьева Ольга Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: zinovyevaolga@yandex.ru

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: xoho.veronica@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, Student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

Olga E. Zinovyeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: zinovyevaolga@yandex.ru

Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов

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

Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) представляет одну из актуальных проблем современной медицины, однако не только врачи общей практики, но и неврологи в нашей стране недостаточно осведомлены о современных методах терапии БА, что во многом определяет ошибки при ведении пациентов. Заболевание редко диагностируется, пациенты часто наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания (хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия) и не получают необходимого лечения. Пациенты с БА относительно редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, которые включают когнитивную стимуляцию, когнитивный тренинг, регулярную физическую активность, богатое антиоксидантами питание. Пациентам редко назначаются противодementные средства: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и блокатор NMDA-рецепторов мемантин. Только относительно небольшая часть пациентов с БА получает эффективную противодementную терапию. Это может быть связано с тем, что БА не диагностируется или определяется на поздних стадиях, когда противодementная терапия не столь эффективна, с недостаточной информированностью врачей о противодementных средствах и, наконец, с относительно высокой стоимостью лекарственных средств и сложностью их выписки в качестве льготных препаратов. К сожалению, часто пациентам с БА необоснованно назначаются антипсихотические средства и бензодиазепины, прием которых ухудшает когнитивные функции. Представлено клиническое наблюдение относительно молодого пациента с БА, который длительно наблюдался с ошибочным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с БА в нашей стране, анализируются данные Кохрановского обзора по использованию донепезила на разных стадиях заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин, когнитивный тренинг, когнитивное стимулирование, бензодиазепины, антипсихотики

Для цитирования: Парфенов В.А. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(19):23–28. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Alzheimer's disease: clinical management errors

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

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

Abstract

The management of patients with Alzheimer's disease (AD) is one of the urgent problems of modern medicine, however, not only general practitioners, but also neurologists in our country are not sufficiently aware of modern methods of AD therapy, which largely determines the errors in patient management. The disease is rarely diagnosed, patients are often observed with an erroneous diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy) and do not receive the necessary treatment. It is relatively rare for AD patients to receive advice on non-drug therapies that include cognitive stimulation, cognitive training, regular physical activity, and antioxidant-rich nutrition. Anti-dementia agents are rarely prescribed to patients: acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine) and memantine, an NMDA receptor blocker. Only a relatively small percentage of people who developed Alzheimer's disease receive effective anti-dementia therapy. This may be due to the fact that AD is not diagnosed or is diagnosed at more advanced stages of the disease when anti-dementia therapy is not so effective, or that doctors do not have sufficient knowledge about anti-dementia drugs and, finally, that the price of drugs is relatively high and the prescribing process for preferential provision of drugs is rather complicated. Unfortunately, antipsychotics and benzodiazepines are often unreasonably prescribed to patients with AD, the use of which impairs cognitive functions. The article presents a clinical observation of a relatively young patient with AD, who was followed up for a long time with an erroneous diagnosis of discirculatory encephalopathy. The issues of optimizing the management of AD patients in our country are discussed, and the data of the Cochrane review on the use of donepezil at different stages of the disease are analyzed.

Keywords: Alzheimer's disease, central acetylcholinesterase inhibitors, donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine, cognitive training, cognitive stimulation, benzodiazepines, antipsychotics

For citation: Parfenov V.A. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):23–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) возникает преимущественно в пожилом и старческом возрасте и представляет самое частое дегенеративное заболевание головного мозга, приводящее к развитию когнитивных нарушений (КН) [1]. БА рассматривается как генетически детерминированное заболевание со значительным влиянием факторов внешней среды на темпы реализации врожденной генетической программы; семейные случаи этого заболевания встречаются относительно редко (менее 10% случаев) и характеризуются ранним началом (пятое-шестое десятилетие жизни) и быстрым прогрессированием [2].

Ведение пациентов с БА представляет одну из актуальных проблем современной медицины, потому что заболевание служит одной из наиболее частых причин выраженных КН и вследствие этого инвалидности среди людей пожилого возраста¹. В настоящее время около 50 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется дополнительно 9 млн новых случаев деменции². Однако врачи общей практики недостаточно осведомлены о современных и эффективных методах ведения пациентов с БА [3], что во многом определяет ошибки ведения. К сожалению, в нашей стране БА редко диагностируется, даже неврологи недостаточно осведомлены о методах диагностики, лекарственных и нелекарственных методах терапии пациентов с БА [4–6].

В настоящее время возможна диагностика БА на ранней стадии, когда нет выраженных КН или даже при нормальных когнитивных функциях у людей с биологическими маркерами БА и(или) подтвержденной наследственной мутацией. Активно изучаются методы патогенетической терапии, направленные на уменьшение образования бета-амилоида и тау-протеина с помощью специальных вакцин и сывороток. Отмечена эффективность адуканумаба, который, в отличие от других антител, связывается не только с олигомерами амилоида, но и с нерастворимыми бета-амилоидными фибриллами [7]. Адуканумаб приводит к уменьшению содержания бета-амилоида и улучшению когнитивных функций на ранних стадиях заболевания и рассматривается как наиболее перспективное лекарственное средство для патогенетической терапии БА [8]. Однако даже в странах, например в Швеции, где ведение пациентов с БА находится на относительно высоком уровне, на ранней стадии заболевание диагностируется относительно редко, преимущественно у пациентов более молодого возраста [9].

В нашей стране часто допускаются ошибки при ведении пациентов с БА, поэтому актуально обсуждение этой проблемы.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА ПОД МАСКОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

В нашей стране БА плохо диагностируется, пациенты часто наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания даже в случаях классических проявлений заболевания [4, 5]. Около 10% пациентов пожилого возраста, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания, страдают БА [4]. Такие пациенты длительно (несколько лет) наблюдаются в поликлинике с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (или хронической ишемии головного мозга), у них не проводится оценка их когнитивных функций, они (и их родственники) не получают эффективных психологических и поведенческих методик, противодementных средств, обычно проводится курсовое лечение препаратами с целью улучшения кровоснабжения и метаболизма головного мозга.

Следует отметить, что дифференциальный диагноз между хроническим цереброваскулярным заболеванием и БА представляет существенные проблемы во многих случаях. У пациентов с сосудистыми КН почти в $\frac{2}{3}$ случаев отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в $\frac{1}{3}$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [10]. Недавний метаанализ показал, что церебральный атеросклероз, оцениваемый по выраженности комплекса интим-медиа сонных артерий и представляющий важнейший фактор риска развития и прогрессирования цереброваскулярного заболевания, также ассоциируется с повышенным риском развития БА [11].

ОТСУТСТВИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО НЕЛЕКАРСТВЕННЫМ МЕТОДАМ

К сожалению, пациенты с БА относительно редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, что во многом связано с небольшим числом в нашей стране специализированных центров по ведению пациентов с КН, в которых родственники и близкие пациента получают всю необходимую информацию по актуальным проблемам.

Следует отметить, что психосоциальные и поведенческие направления составляют основу ведения пациента с БА и должны использоваться как можно раньше и оставаться на протяжении всей оставшейся жизни [12]. Большое значение имеет обучение родственников или лиц, ухаживающих за пациентом с БА, что позволяет наладить между ними оптимальные взаимоотношения и избегать конфликтных ситуаций [13]. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например в приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Следует поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций, например встречи с соседями или знакомыми, которые могут закончиться конфликтной ситуацией, скандалом.

¹ WHO. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Retrieved from Geneva: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/ Google Scholar.

² Ibid.

Воздействия на когнитивные функции (когнитивная интервенция) расцениваются как одно из ведущих нелекарственных направлений ведения пациентов с деменцией, они включают в себя 1) когнитивный тренинг, 2) когнитивную стимуляцию и 3) когнитивную реабилитацию [14, 15]. Когнитивная интервенция обычно хорошо воспринимается пациентом с БА и членами его семьи, может сопровождаться существенным улучшением показателей когнитивных функций, оказывает благоприятное психологическое действие и не имеет нежелательных последствий, однако при выраженной степени КН ограничены возможности когнитивного тренинга [15]. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные когнитивные функции, что более эффективно, чем тренировка одной из функций; частые и короткие занятия эффективнее, чем редкие и продолжительные [14]. Возможно влияние на утраченные или сниженные функции пациента посредством менее нарушенных или сохраненных функций, например, запоминание слов с помощью зрительных образов при страдании слухо-речевой памяти, работа с тонкой моторикой рук для улучшения процессов запоминания и речи.

Может быть эффективно сочетание когнитивного тренинга с музыкальными паузами, в которых пациенты могут потанцевать или просто послушать музыку, а также с цветовыми эффектами, ароматерапией. Все это позволяет уменьшить сенсорную депривацию, которая возникает у пациента со снижением когнитивных функций при дефиците общения.

Регулярная физическая активность расценивается как не менее важное направление ведения пациентов с деменцией, чем когнитивная интервенция [14]. Метаанализ 18 исследований, включивших 802 пациента, показал, что сочетание аэробных и неаэробных физических нагрузок положительно влияет на когнитивные функции пациентов с деменцией [16].

Регулярная физическая активность может замедлить прогрессирование КН путем уменьшения массы тела, снижения уровня артериального давления (АД), повышения толерантности тканей к глюкозе, увеличения кровоснабжения головного мозга и вследствие других возможных изменений. Кроме этого, регулярная физическая активность снижает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, возникновение которого часто провоцирует и усиливает развитие БА.

Длительность, интенсивность и характер физических нагрузок требуют индивидуального подхода с учетом имеющегося опыта и сочетанных заболеваний. Могут быть эффективны даже небольшие физические нагрузки, например пешие прогулки не менее 30 мин три раза в неделю и(или) разнообразные аэробные упражнения либо занятия любимыми видами спорта [17].

Правильное питание с использованием свежих фруктов и овощей, содержащих антиоксиданты, теоретически может ослабить процессы оксидативного стресса, имеющего большое значение в развитии БА [13]. В опреде-

ленной степени это связано со снижением частоты инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих факторы риска КН, а также с уменьшением процессов воспаления и метаболических нарушений в головном мозге.

Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей, оливкового масла), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты) ассоциируется со снижением частоты развития БА, умеренных когнитивных расстройств и скорости прогрессирования их в деменцию [18].

Систематический анализ показал, что наиболее эффективна комбинация всех нелекарственных методов терапии: когнитивная интервенция, регулярная физическая активность, правильное питание и нормализация сна [15].

РЕДКОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВОДЕМЕНТНЫХ СРЕДСТВ

Результаты собственных исследований показывают, что относительно небольшая часть пациентов с БА получает эффективную противодементную терапию [5]. Это может быть связано, во-первых, с тем, что БА не диагностируется или определяется на поздних стадиях, когда противодементная терапия не столь эффективна, во-вторых, с недостаточной информированностью врачей о противодементных средствах и, в-третьих, с относительно высокой стоимостью лекарственных средств и сложностью их выписки в качестве льготных препаратов.

В клинической практике в качестве лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции и повседневную активность пациентов с БА, наиболее часто используются препараты холиномиметического действия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы) – донепезил по 5–10 мг/сут, ривастигмин по 3–12 мг/сут, галантамин по 8–24 мг/сут и блокатор глутаматных рецепторов мемантина по 20 мг/сут, при этом на ранней стадии чаще назначается донепезил [13, 19].

Дефицит ацетилхолина рассматривается как важный патогенетический механизм развития БА, что обосновывает необходимость постоянного приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Эффективность современных ингибиторов ацетилхолинэстеразы наиболее значительна у пациентов с БА на стадии легкой и умеренной деменции [20]. Существенное улучшение когнитивных функций отмечается более чем у половины пациентов с БА, принимающих ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы [19]. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы обычно хорошо переносятся, но требуют постепенного (обычно в течение 1–3 мес.) подбора оптимальной дозы. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря веса. Данные побочные эффекты не представляют опасности для жизни и здоровья пациентов и проходят при отмене препарата или уменьшении дозы.

Относительно недавно проведен Кохрановский анализ использования донепезила при БА [21]. Авторы провели анализ 28 исследований, в которые были включены 8 257 пациентов с БА, принимавшие донепезил преимущественно в дозе 5–10 мг/сут. Отмечено, что у пациентов с легкой, умеренной или выраженной деменцией, вызванной БА, применение донепезила по 5 или 10 мг в течение 12 или 24 нед. приводит к улучшению когнитивных функций, функционального состояния пациентов (показатели ежедневной активности) и положительной оценке лечения со стороны врачей, наблюдающих пациентов с БА. Использование 10 мг донепезила вызывает более значительный положительный эффект, чем применение 5 мг, однако чаще сопровождается побочными эффектами. В нашей стране донепезил представлен Алзепилом в таблетках по 5 и 10 мг.

Мемантина гидрохлорид – неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов – используется в большинстве стран мира для лечения БА. Блокада NMDA-рецепторов направлена на уменьшение эксайтотоксичности и патологического накопления кальция в нейронах. Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени показана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [22, 23]. У пациентов с умеренной или выраженной деменцией добавление мемантина к донепезилу приводило к достоверному улучшению когнитивных функций и поведения пациентов [24].

ЧАСТОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Сравнительно часто пациентам с БА психиатры назначают различные антипсихотические средства, применение которых ассоциируется с ухудшением когнитивных функций пациентов, повышением риска смертельного исхода, развитием экстрапирамидных осложнений, включая злокачественный нейролептический синдром [25, 26]. Длительное наблюдение пациентов, страдающих БА и принимающих антипсихотические средства, показывает, что они умирают быстрее, чем остальные пациенты [27]. В целом использование антипсихотических средств рекомендуется только у пациентов с низким риском осложнений и(или) в тех случаях, когда нет эффекта от других методов терапии [27].

В нашей стране у пациентов с БА при нарушениях сна, к сожалению, часто используются бензодиазепины, особенно феназепам. Однако имеется достоверное негативное влияние приема бензодиазепинов на течение БА [28], поэтому при нарушениях сна у пациентов с БА оптимально использование гигиены сна, психотерапевтических методов (когнитивно-поведенческой терапии) и препаратов мелатонина, прием которых не сопровождается негативным влиянием на когнитивные функции. В нашей стране особенно актуальна проблема постепенной отмены бензодиазепинов у пациентов с БА [26].

Ухудшение когнитивных функций у пациентов с БА может быть вызвано развитием депрессии, апноэ, инсомнии [13], при которых рекомендуется увеличить общение с друзьями, знакомыми, заниматься любимыми делами, избегать стрессовых и неприятных ситуаций и при возможности пройти курс психотерапевтического лечения. При существенной депрессии могут быть эффективны антидепрессанты, среди которых предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина; применение трициклических антидепрессантов связано с риском ухудшения когнитивных функций вследствие их холинолитического действия [9].

НЕЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

При сочетании БА с цереброваскулярным заболеванием или при наличии у пациентов с БА факторов риска инсульта большое значение имеет его профилактика [29], которая, к сожалению, не всегда проводится в полном объеме [5]. Профилактика инсульта включает как нелекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточного веса, достаточная физическая активность, правильное питание), так и лекарственные средства (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины). Нормализация АД на основе антигипертензивной терапии представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта; Канадской медицинской ассоциацией людям старше 60 лет рекомендуется постепенное снижение систолического АД до 140 мм рт. ст. для снижения риска деменции, что расценивается как высокий уровень доказательности рекомендации для населения [29]. При ведении пациентов с БА и артериальной гипертензией необходима нормализация АД, при этом следует избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций.

В представленном далее наблюдении показаны некоторые типичные ошибки ведения пациентов с БА.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 57 лет, обратился на консультацию по настоянию его сына, который отмечает у отца нарушение памяти в течение 1,5 лет, сложности при вождении автомобиля (профессиональный водитель). Пациент наблюдается в поликлинике по месту жительства с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии», получает периодически курсы вазоактивных и метаболических средств без существенного эффекта и с постепенным нарастанием КН. Пациенту проведена МРТ головного мозга, результаты которой расценены как проявления «дисциркуляторной энцефалопатии». Нейропсихологическое обследование не проводилось. Пациент отрицает наличие хронических заболеваний, не имеет известных факторов риска цереброваскулярного заболевания. Мать пациента с 70 лет страдает выраженными и прогрессирующими нарушениями памяти, в настоящее время (77 лет) нуждается в полном уходе.

Пациент часто забывает события текущего дня, периодически испытывает проблемы при вождении (работает в частном такси). При соматическом обследовании не выявлено существенных изменений, клинический и биохимический анализы крови, включая содержание витамина В12 в сыворотке крови, не обнаружили отклонений от нормы.

Краткая шкала оценки психического статуса – 28 из 30 баллов. Запоминание 5 слов: сразу 4 слова, с подсказкой еще 1 слово; через 10 мин – ни одного слова, с подсказкой – 1 слово. Батарея тестов на лобную дисфункцию – норма. Тест рисования часов – 10 из 10 баллов. В целом отмечены существенные амнестические нарушения. В неврологическом статусе, за исключением когнитивных нарушений, не обнаружено изменений. Пациент полностью адаптирован в социальной и бытовой сфере. Не обнаружено существенных эмоциональных (тревожных и депрессивных) расстройств.

При МРТ головного мозга наблюдаются признаки атрофии медиальных отделов височной доли при легких проявлениях церебральной микроангиопатии (рис.).

На основании данных анамнеза, амнестического типа КН, результатов МРТ головного мозга и при отсутствии данных о наличии других заболеваний пациенту поставлен диагноз «Возможная БА».

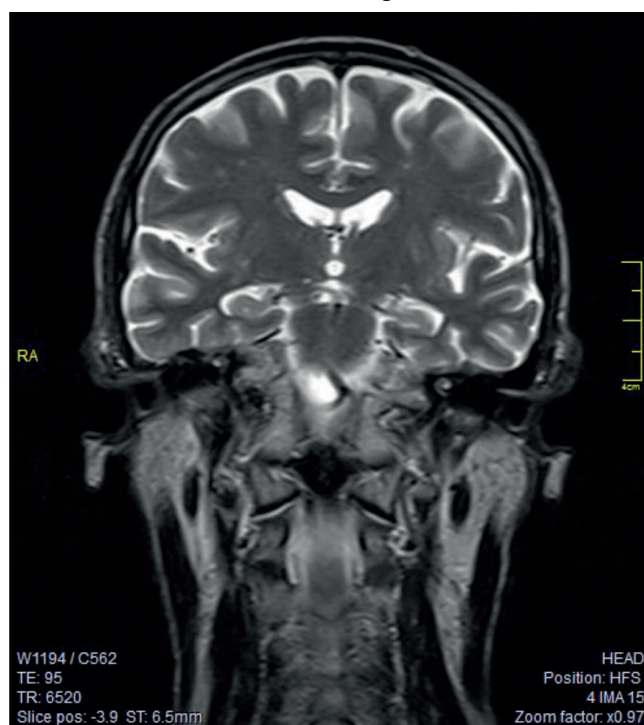
Пациенту даны рекомендации по регулярной физической (пешие прогулки) и умственной активности, когнитивному тренингу, социальной и бытовой активности, целесообразности отказа от управления автомобилем в связи с риском развития дорожно-транспортных происшествий. В качестве лекарственной терапии назначен Алзепил в дозе 10 мг/сут.

При повторной консультации через год отмечено стабильное состояние, нейропсихологический статус без существенного снижения. Рекомендованы регулярная физическая и умственная активность, продолжение приема Алзепила в дозе 10 мг/сут, наблюдение невролога по месту жительства.

Таким образом, представленный случай демонстрирует типичные ошибки при ведении пациента с БА: отсутствие развернутого нейропсихологического обследования с исследованием памяти, необоснованная диагностика хронического цереброваскулярного заболевания как причины КН, отсутствие рекомендации пациенту по нелекарственным методам терапии, назначение неэффективных лекарственных средств при БА.

● **Рисунок.** Признаки атрофии медиальных отделов височных долей при минимальной степени церебральной микроангиопатии

● **Figure.** Signs of medial temporal lobe atrophy in cerebral small-vessel disease of minimum degree



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей стране БА плохо диагностируется, большинство пациентов наблюдается с диагнозом хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) и не получают необходимого лечения. В настоящее время разработаны средства как нелекарственной, так и лекарственной терапии, использование которых позволяет существенно улучшить когнитивные функции и качество жизни пациентов. Избегание ошибок при ведении пациентов с БА существенно улучшает состояние не только пациентов, но и их родственников и близких людей, поэтому имеет большое социально-экономическое значение.

Поступила / Received 01.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2020
Принята в печать / Accepted 22.10.2020

Список литературы / References

- Chertkow H., Feldman H.H., Jacova C., Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5(Suppl. 1):S2. doi: 10.1186/alzrt198.
- Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri C.P. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63–75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- Mansfield E., Noble N., Sanson-Fisher R., Mazza D., Bryant J. Primary Care Physicians' Perceived Barriers to Optimal Dementia Care: A Systematic Review. *Gerontologist.* 2019;59(6):e697–e708. doi: 10.1093/geront/gny067.
- 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.
- Neverovsky D.V., Sluchevskaya S.F., Parfenov V.A. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya i psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(2):38–42. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства.* М.: Ремедиум; 2014. 224 с.
- Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive Disorders.* Moscow: Remedium; 2014. 224 p. (In Russ.)
- Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* 2019;11(35):52–60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-52-60.

- Koberskaya N.N. Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya i psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):52–60. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-52-60.
7. Sevigny J., Chiao P., Bussière T., Weinreb P.H., Williams L., Maier M. et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50–56. doi: 10.1038/nature19323.
 8. Tolar M., Abushakra S., Hey J.A., Porsteinsson A., Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 – the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):95. doi: 10.1186/s13195-020-00663-w.
 9. Eriksson H., Fereshnejad S.M., Falahati F., Farahmand B., Religa D., Eriksson M. Differences in routine clinical practice between early and late onset Alzheimer's disease: data from the Swedish Dementia Registry (SveDem). *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):411–419. doi: 10.3233/JAD-132273.
 10. 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>.
 11. Xie B., Shi X., Xing Y., Tang Y. Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(4):e01601. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1601>.
 12. Kales H., Gitlin L., Lyketsos C. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):762–769. doi: 10.1111/jgs.12730.
 13. Cocchiari R.A., De Lucia F., Koci L., Lisanti E., Petruccini G., La Torre G. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin Ter*. 2020;171(4):e357–e368. doi: 10.7417/CT.2020.2239.
 14. Bahar-Fuchs A., Clare L., Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260.pub2.
 15. Chalfont G., Milligan C., Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020;19(4):1086–1130. doi: 10.1177/1471301218795289.
 16. Groot C., Hooghiemstra A.M., Raijmakers P.G., van Berckel B.N., Scheltens P., Scherder E.J. et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016;25:13–23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005.
 17. Colcombe S., Kramer A.F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003;14(2):125–130. doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430.
 18. van den Brink A.C., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen A.A.M., van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr*. 2019;10(6):1040–1065. doi: 10.1093/advances/nmz054.
 19. Qaseem A., Snow V., Cross J.T.Jr., Forciea M.A., Hopkins R., Shekelle P. et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):370–378. doi: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00008.
 20. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD005593. doi: 10.1002/14651858.CD005593.
 21. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.
 22. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135–146. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199902)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0.
 23. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333–1341. doi: 10.1056/NEJMoa013128.
 24. van Dyck C.H., Schmitt F.A., Olin J.T. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):428–437. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38.
 25. Kales H., Kim H., Zivin K., Valenstein M., Seyfried L.S., Chiang C. et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):71–79. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030347.
 26. Сычев Д.А., Жучков А.В., Терещенко О.В., Иващенко Д.В. Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов *Неврология, нейropsychiатрия и психосоматика*. 2019;11(1):89–95. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95.
 27. Sychev D.A., Zhuchkov A.V., Tereshchenko O.V., Ivashchenko D.V. Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya i psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):89–95. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95.
 28. Reus V., Fochtmann L., Eyler A., Hilty D.M., Horvitz-Lennon M., Jibson M.D. et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543–546. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.173501.
 29. Ettcheto M., Olloquequi J., Sánchez-López E., Busquets O., Cano A., Manzine P.R. et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020;11:344. doi: 10.3389/fnagi.2019.00344.
 30. Patterson C., Feightner J.W., Garcia A., Hsiung G.Y., MacKnight C., Sadovnick A.D. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008;178(5):548–556. doi: 10.1503/cmaj.070796.

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" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Мифология болезни Паркинсона: от леводопофобии к агонистофобии

О.С. Левин✉, ORCID: 0000-0003-3872-5923, e-mail: neurolev@mail.ru

А.Ш. Чимагомедова, ORCID: 0000-0002-4078-9240, e-mail: achcha5@mail.ru

О.В. Яковлева, ORCID: 0000-0002-2791-2531, e-mail: olga_bo2010@mail.ru

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

Резюме

Любое распространенное заболевание человека (в т. ч. болезнь Паркинсона – БП) неизбежно обрастает мифами. В результате в первичной клинической практике среди врачей и пациентов начинают доминировать не научно обоснованные подходы, основанные на принципах доказательной медицины, а иррациональные представления, особенно часто фармакофобического характера. На практике часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда врачи, догматично восприняв принцип отсроченного начала терапии леводопой, долго пытаются вести больного на других противопаркинсонических препаратах, несмотря на явную неэффективность такой терапии и все более нарастающую обездвиженность больного. Данный феномен, основанный на иррациональном убеждении не только врачей, но и больных, в особой токсичности леводопы, принято обозначать как леводопофобия. Леводопофобия, наряду с появлением нового поколения агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), чья способность отдалять развитие флуктуаций и дискинезий была доказана в серии плацебо-контролируемых исследований, а также ошибочная интерпретация синдрома отмены АДР как доказательства их высокой эффективности привели к широкому распространению этого класса препаратов. Однако применение АДР оказалось сопряженным с повышенным риском таких нежелательных явлений, как дневная сонливость, отеки голени, импульсивно-компульсивные расстройства, синдром отмены. Все это послужило основой для появления агонистофобии, что может приводить к неоправданно раннему назначению леводопы и развитию дискинезий. На наш взгляд, формула ведения больных, которой следует придерживаться врачам, должна выглядеть следующим образом: необходимо раннее назначение дофаминергических препаратов (чаще АДР или леводопы) у больных, обеспечивающее быструю возможную, пусть и не полную, коррекцию двигательного дефекта, которая была бы достаточна для сохранения двигательной активности больного, включая его профессиональную деятельность. По мере нарастания симптомов необходима эскалация противопаркинсонической терапии с последовательным добавлением леводопы (или АДР), ингибиторов моноаминоксидазы В, амантадинов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопы, леводопофобия, агонисты дофаминовых рецепторов, агонистофобия

Для цитирования: Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Яковлева О.В. Мифология болезни Паркинсона: от леводопофобии к агонистофобии. *Медицинский совет.* 2020;(19):31–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-31-40.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia

Oleg S. Levin✉, ORCID: 0000-0003-3872-5923, e-mail: neurolev@mail.ru

Achcha Sh. Chimagomedova, ORCID: 0000-0002-4078-9240, e-mail: achcha5@mail.ru

Olga V. Iakovleva, ORCID: 0000-0002-2791-2531, e-mail: olga_bo2010@mail.ru

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

Abstract

Any common disease (including Parkinson's disease) is inevitably overgrown with myths. As a result, not scientifically grounded approaches based on the principles of evidence-based medicine, but irrational ideas, especially often of a pharmacophobic nature, begin to dominate in primary clinical practice among doctors and patients. In clinical practice, we can often face to a situation when doctors, dogmatically accepting the principle of delayed initiation of levodopa therapy, for a long time try to guide the patient on other antiparkinsonian drugs, despite the obvious ineffectiveness of such therapy and the increasingly growing immobility of the patient. This phenomenon, based on the irrational beliefs of not only doctors, but also patients in the toxicity of levodopa, is commonly referred to as levodopa phobia. Levodopa phobia, along with the emergence of a new generation of dopamine agonists (DAs), whose ability to delay the development of fluctuations and dyskinesias has been proven in a series of placebo-controlled studies, as well as the erroneous interpretation of the withdrawal syndrome of DAs as evidence of their high effectiveness, have led to the widespread use of this class. drugs. However, the use of DA turned out to be associated with an increased risk of such adverse events as daytime sleepiness, leg edema, impulsive-compulsive disorders, and withdrawal syndrome. All this served as the basis for the appearance of "dopamine agonists phobia", which can lead to unjustifiably early prescription of levodopa and the development of dyskinesias. What is the optimal way for management

of PD patients today? In our opinion, the patient management formula that doctors should adhere to should be as follows: early prescription of dopaminergic drugs (more often DAs or levodopa) is necessary, which provides a quick possible, albeit incomplete, correction of a motor defect, which would be sufficient to preserve the patient's motor activity, including his professional activity; as the symptoms increase, an escalation of antiparkinsonian therapy with the sequential addition of levodopa (or DAs), MAO B inhibitors, amantadines is necessary.

Keywords: Parkinson's disease, levodopa, levodopa phobia, dopamine agonists, dopamine agonists phobia

For citation: Levin O.S., Chimagomedova A.Sh., Iakovleva O.V. Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):31–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-31-40.

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

ВВЕДЕНИЕ

Любое распространенное заболевание человека (в т. ч. болезнь Паркинсона – БП) неизбежно обрастает мифами. Научные знания, циркулируя в относительно узком научно-медицинском кругу, пытаются пробиться через плотные слои обыденных, зачастую архаичных представлений, видоизменяясь и деформируясь при этом, а в последующем оказывая обратное действие на медицинскую практику. В результате в первичной клинической практике среди врачей и пациентов начинают доминировать не научно обоснованные подходы, основанные на принципах доказательной медицины, а иррациональные представления, особенно часто фармакофобического характера.

БП – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, преимущественно связанное с гибелью дофаминергических клеток черной субстанции, что приводит к истощению запасов дофамина в базальных ганглиях – основному биохимическому дефекту болезни, который лежит в основе кардинальных симптомов болезни (гипокинезия, ригидность, тремор покоя). Применение дофаминергических средств, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), направлено на коррекцию дефицита дофамина и позволяет в течение многих лет контролировать основные двигательные симптомы БП, включая мобильность, продляя срок жизни больного на 5–8 лет [1, 2].

РОЛЬ ЛЕВОДОПЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Более чем 50 лет леводопы остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, «золотым» стандартом лечения БП. Только в отношении леводопы четко доказана способность, длительно поддерживая двигательную активность, продлять срок жизни пациента с БП.

У большинства больных БП даже умеренные дозы леводопы вызывают драматическое уменьшение симптомов заболевания. Поскольку препараты леводопы остаются наиболее действенным лечебным средством на всех стадиях БП, их рано или поздно назначают практически всем больным с этим заболеванием. Леводопы эффективна в отношении всех основных симптомов заболевания – гипокинезии, тремора, ригидности, хотя в отношении разных симптомов латентный период эффекта может быть неодинаков.

Однако леводопы не предупреждает прогрессирования заболевания, и при длительном применении ее способность улучшать состояние пациентов с БП снижается в силу того, что нарастают симптомы, которые с самого начала лишь частично реагируют на леводопу (например, дизартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), психические и вегетативные нарушения. На поздних стадиях заболевания именно они во многом определяют тяжесть состояния пациентов.

У подавляющего большинства пациентов с БП появляются моторные флуктуации и дискинезии. Хотя применение леводопы приводит к увеличению выживаемости и продолжительности жизни больных, показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость проявляется лишь в первые 8–9 лет болезни, в наибольшей степени, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, т. е. в конце II – начале III стадий БП [3]. В последующем все более важную роль в клинической картине начинают играть симптомы, резистентные к леводопе, и, хотя препарат продолжает оказывать лечебное действие, его влияние на выживаемость ослабляется. Соответственно, чрезмерное откладывание назначения леводопы пациентам с БП чревато тем, что они не смогут извлечь максимальную пользу из этого препарата.

Вместе с тем неизбежное развитие моторных флуктуаций и дискинезий через несколько лет, а иногда, к сожалению, спустя несколько месяцев или недель после начала лечения существенно ограничивает терапевтический ресурс препаратов леводопы. Поэтому предупреждение моторных флуктуаций и дискинезий – один из приоритетов при построении стратегии лечения БП. Сегодня, если БП проявилась в 50–60 лет, первые 5 лет пациента удастся вести без леводопы, последующие 5 лет его состояние можно хорошо компенсировать, в основном варьируя дозу и кратность препаратов леводопы, и, наконец, в следующие 5 лет компенсация в связи с развитием флуктуаций, дискинезий, а также нарастанием моторных и немоторных недофаминергических симптомов все более затрудняется.

Несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови (около часа), в первые годы лечения БП при 3-кратном и даже 2-кратном приеме эффект леводопы остается стабильным в течение суток. Это обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и т. н. долгосрочного эффекта леводопы, развивающегося при ее регулярном приеме. Наличие долгосрочного эффекта

леводопы было подтверждено результатами исследования ELLDOPA, в котором даже спустя 2 нед. после отмены малых доз леводопы больные, принимавшие ранее активный препарат, были в лучшем положении, чем в группе плацебо [4]. Сравнительная характеристика долгосрочной и краткосрочной реакции представлена в табл. 1.

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика долгосрочной и краткосрочной реакции на дофаминергические средства

● **Table 1.** Comparative characteristics of long-term and short-term responses to dopaminergic drugs

	Краткосрочная реакция	Долгосрочная реакция
Время до появления реакции	Через 30–40 мин после приема очередной дозы	Необходим регулярный прием в течение недель/месяцев
Длительность	2–4 ч	Дни-недели, снижение по мере прогрессирования
Время усиления симптомов после отмены леводопы	Немедленно	Недели
Вклад в суммарный эффект леводопы	1/2–2/3	1/3–1/2
Связь с флуктуациями и дискинезиями	Да	Нет*
Препараты, индуцирующие реакцию	Леводоба, апоморфин (агонист D1- и D2-рецепторов)	Леводоба, агонисты D2-рецепторов, поддерживается апоморином

* Связь с развитием флуктуаций обратная: уменьшение долгосрочной реакции связано с появлением флуктуаций.

На сегодняшний день известно немного закономерностей формирования и поддержания долговременной реакции. Она быстрее угасает при недостаточной разовой или суточной дозе дофаминергических средств, но не зависит от кумулятивной дозы леводопы. Она в меньшей степени зависит от числа приемов леводопы в течение дня, но у тяжелых больных лучше выражена при более частом приеме. За этим стоит предполагаемая закономерность дофаминергической терапии, согласно которой долгосрочная реакция быстрее формируется, если очередная доза принимается на фоне действия предшествующей дозы леводопы. С другой стороны, долгосрочная реакция быстрее угасает у более тяжелых больных, а также в более вовлеченных конечностях. Однако даже у самых тяжелых больных она не утрачивается полностью.

Долгосрочный эффект связывают с восполнением запасов эндогенного дофамина в пресинаптических окончаниях или перестройкой (сенситизацией) постсинаптических механизмов, поскольку именно с редукцией долгосрочного эффекта леводопы можно связать развитие флуктуаций у больных, длительно принимающих этот препарат. Существует гипотеза, связывающая развитие долгосрочной реакции с наполнением леводопой периферического депо, однако ей противоречит возможность

индукции длительной реакции агонистами дофаминовых рецепторов.

Препараты с замедленным высвобождением (например, Мадопар ГСС) не могут обеспечить предсказуемого полноценного включения и на развернутой стадии иногда теряют способность индуцировать долгосрочную реакцию.

СПОСОБНЫ ЛИ АГОНИСТЫ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ИНДУЦИРОВАТЬ ДОЛГОСРОЧНЫЙ ОТВЕТ?

АДР способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя таким образом действие эндогенного медиатора.

Все применяемые в настоящее время АДР стимулируют главным образом D2-рецепторы. При этом прамипексол, ропинирол и пирибедил имеют особое сродство к D3-подтипу D2-рецепторов, бромокриптин является антагонистом D1-рецепторов. Пирибедил блокирует также пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, способствуя таким образом усилению норадренергической передачи. Остается неясным, в какой мере эти особенности рецепторного профиля препаратов определяют особенности их клинического эффекта. Предполагают, что стимуляция D3-подтипа D2-рецепторов в лимбической системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР, который показан в ряде исследований [5, 6].

Первоначально АДР использовались на поздней стадии заболевания: предполагалось, что они могут стать альтернативой леводопе, поскольку их действие не связано с дегенерирующими нигростриарными окончаниями и опосредовано сохраненными постсинаптическими структурами на стриарных нейронах. Но оказалось, что на развернутой и поздней стадиях БП компенсация возможна лишь при комбинации АДР с препаратами леводопы (возможно, это связано с необходимостью одновременной активации как D1-, так и D2-рецепторов). Со временем обнаружилось, что АДР более эффективны на ранней стадии БП, когда отмечается гиперчувствительность D2-рецепторов, а уровень эндогенного дофамина сохраняется на более высоком уровне. Современные препараты АДР на ранней стадии БП способны оказывать терапевтический эффект, приближающийся к действию леводопы. Главная цель применения АДР на ранней стадии – отсрочить назначение леводопы на месяцы и годы или замедлить эскалацию ее дозы, снизив потребность в ней. Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле, или преимущественной стимуляцией D2-рецепторов. Агонисты D2-рецепторов способны индуцировать долгосрочную реакцию.

Показано, что после приема ропинирола в течение 6 нед. последующее прекращение его применения

приводит к медленному нарастанию двигательных симптомов в течение недели. Лечение бромокриптином на ранней стадии БП приводит к формированию долгосрочной реакции, которая имеет те же параметры, что и при приеме леводопы. Апоморфин, являющийся агонистом как D2-, так и D1-рецепторов, поддерживает долгосрочную реакцию после отмены леводопы. Длительный прием агонистов D2-рецепторов потенциально способен уменьшить сенситизацию постсинаптических рецепторов, что теоретически должно ослаблять долгосрочную реакцию, однако этого не наблюдается на практике (нельзя исключить, что в ее поддержании существенная роль может принадлежать сенситизирующему действию краткосрочной реакции) [7, 8].

На развернутой и поздней стадиях БП назначение АДР позволяет ослабить моторные флуктуации (феномены «истощения» конца дозы, «включения – выключения»), уменьшить длительность периода «выключения» и выраженность связанных с ним дискинезий. В тех случаях, когда добавление АДР позволяет снизить дозу препарата леводопы, это приводит и к ослаблению дискинезий «пика дозы», но этот эффект менее стойкий и не подтвержден в контролируемых исследованиях.

Следует учитывать, что откладывание момента развития моторных флуктуаций при начале лечения с АДР обычно происходит ценой более низкой эффективности и более частых побочных эффектов (прежде всего тошноты, отека голеней, повышенной сонливости, импульсивно-компульсивных расстройств, зрительных галлюцинаций) [3, 9]. С увеличением длительности лечения эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы. Через 2 года от момента начала лечения не менее чем 2/3 больных приходится дополнительно назначать препараты леводопы, через 5 лет на монотерапии АДР обычно остаются не более 10–15% больных. При добавлении леводопы к АДР риск осложнений (таких как дискинезии и флуктуации) повышается. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе (5–10 лет) начало лечения с последующим присоединением по мере необходимости препарата леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения с леводопы [10–13].

ЛЕВОДОПОФОБИЯ

На практике часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда врачи, догматично восприняв принцип отставленного начала терапии леводопой, долго пытаются вести больного на других противопаркинсонических препаратах, несмотря на явную неэффективность такой терапии и все более нарастающую обездвиженность больного. Иногда это бывает проявлением особого феномена, который мы в 2001 г. предложили называть леводопофобией [14, 15]. В 2005 г. аналогичный феномен был описан американским неврологом R. Kurlan [16]. Леводопофобия – иррациональное убеждение в особой вредности или токсичности препаратов леводопы, которых, по мнению пациента или врача, следует как можно дольше избегать.

Можно выделить два варианта данного синдрома: леводопофобия врачей и пациентов. В обоих случаях леводопофобия питается неправильно воспринятой научной информацией (эффект «испорченного телефона»), сознательно искаженными или ложными сведениями, а зачастую возникает на фоне выраженных аффективных нарушений. Некоторые пациенты с леводопофобией имеют отрицательный опыт приема леводопы, которую они, как правило, принимали в неадекватных дозах и/или слишком короткое время. Нередко стойкая леводопофобия развивается у пациентов, страдающих другими, помимо БП, формами паркинсонизма, например мультисистемной атрофией или деменцией с тельцами Леви, поскольку они могут не чувствовать позитивный лечебный импульс леводопы и чаще сталкиваются с ее побочным эффектом. Тем не менее и у этой категории больных леводопа является наиболее эффективным противопаркинсоническим средством. Леводопофобия (как у врача, так и у пациента) обрекает больного на быстрое нарастание двигательного дефекта и инвалидизацию, которые можно было значительно отсрочить при своевременном назначении адекватных доз леводопы. Главный путь преодоления леводопофобии – настойчивая, планомерная разъяснительная работа, опирающаяся на примеры драматического улучшения БП у конкретных пациентов.

ОТ ЛЕВОДОПОФОБИИ К АГОНИСТОФОБИИ

Достоинства АДР – снижение уровня флуктуаций и дискинезий, удобство применения, связанное с длительным действием препаратов, возможность положительно влиять на некоторые вегетативные реакции – привели к широкому распространению этой группы препаратов, чему в немалой степени способствовала леводопофобия. Однако со временем выяснилось, что АДР отнюдь не похожи на «рыцарей без страха и упрека». Было показано, что они чаще, чем леводопа, вызывают такие побочные эффекты, как отеки конечностей, галлюцинации, импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР). Последние заключаются в развитии у больных навязчивых не поддающихся коррекции импульсов, императивно требующих от них (на лимбико-фронтальном уровне) выполнения иррациональных действий, некоторые из которых могут считаться компульсивными, а другие стереотипиями [17].

К импульсивным действиям относятся навязчивые действия, связанные с потреблением пищи, покупками в магазинах, пристрастие к азартным играм, в т. ч. компьютерным, сексуальная расторможенность. У части больных развивается пандинг – повторяющиеся бесцельные «ритуальные» действия, связанные с расставлением предметов на полках, перестановкой книг, бесцельным просмотром телевизионных программ и т.д. [18, 19]. Особенную озабоченность у жителей США вызывают пристрастия к азартным играм и рискованной игре на бирже, которые могли привести к финансовому краху. Кроме того, на фоне приема дофаминергической терапии нередко отмечались феномены, близкие к зависимости от

леводопы, которая проявлялась развитием симптомов т. н. дофаминовой дисрегуляции. Возникшие опасения привели к обратному ходу маятника в сторону более раннего применения леводопы, которая к тому же обеспечивала более выраженный функциональный результат. Причем специалисты, которые до сегодняшнего дня отстаивают необходимость раннего применения леводопы, подчеркивают не только ее хороший функциональный запас, но и возможности коррекции флуктуаций и дискинезий. Таким образом, раннее применение леводопы с последующим более ранним проведением оперативного вмешательства в глазах некоторых авторов позволило бы вести более длительное сохранение трудоспособности больного БП [20].

АДР могут вызывать серьезные нежелательные явления: ортостатическую гипотензию, галлюцинации, повышенную дневную сонливость с внезапными эпизодами засыпания, периферические отеки, ИКР. Наиболее эффективная мера воздействия на нежелательные явления – снижение дозы или отмена препарата, вызвавшего их. Однако не все пациенты толерантны к снижению дозы АДР. В одних случаях снижение дозы АДР можно компенсировать эквивалентным изменением дозы леводопы и других противопаркинсонических препаратов для сохранения прежней двигательной активности пациента, в других случаях развивается синдром отмены АДР, не поддающийся коррекции другими дофаминергическими препаратами. Синдром отмены АДР в настоящее время определяется совокупностью тяжелых физических и психических нарушений, коррелирующих с дозой отмененного препарата, рефрактерных к леводопе и другим дофаминергическим средствам, и не связанных с другими клиническими факторами [21]. Состояние вызывает клинически значимый дистресс и социальную дезадаптацию. Симптомы в некоторой степени напоминают симптомы при синдроме отмены психостимуляторов, таких как кокаин и амфетамин. К сожалению, эффективное лечение в настоящее время не разработано.

Клинические проявления синдрома отмены АДР во многом схожи у пациентов и в большей степени вовлекают нейropsychиатрическую сферу в виде тревоги, панических атак, социофобии, агорафобии, раздражительности, дисфории, депрессии, суицидальных идей. Кроме того, характерна вегетативная дисфункция. Ортостатическая гипотензия, которая часто является побочным эффектом АДР, может парадоксально усугубляться на фоне отмены препаратов. Могут отмечаться повышенное потоотделение, приливы, тошнота и рвота. Выраженная усталость является одним из тяжелых проявлений, которая почти приковывает пациентов к постели, несмотря на относительно сохраненные двигательные функции. У некоторых пациентов может впервые развиваться синдром беспокойных ног, болевой синдром.

У пациентов значительно снижается повседневная активность. Некоторым больным не удается восстановить трудовую деятельность. В семьях пациентов часто нарушаются межличностные отношения, что в некоторых случаях приводит к семейным конфликтам и суицидальным

идеям. Данные последствия нельзя отнести к ухудшению предшествовавшего состояния и практически невозможно нивелировать с помощью леводопы. Синдром отмены АДР при БП может развиваться даже на ранней стадии у пациентов с минимальными двигательными проявлениями. Иногда проявления синдрома отмены интерпретируются как нормальное течение болезни и недостаток получаемой терапии, вследствие чего избыточное назначение леводопы и других дофаминергических препаратов может способствовать психозу, спутанности сознания, развитию дискинезий [21, 22].

По данным исследований, синдром отмены АДР при БП развивается у 15–19% пациентов, вынужденных отменить препарат вследствие побочных эффектов, а в случае развившегося ИКР частота синдрома отмены увеличивается до 30%. Интервал времени до клинических проявлений дефицита дофаминергического влияния варьирует. Многие пациенты испытывают ухудшение состояния уже при снижении дозы препарата, некоторые только после отмены препарата. Скорость снижения дозы, по всей видимости, не влияет на риск развития синдрома отмены. Синдром отмены является клинически тяжелым состоянием, но в некоторых случаях при снижении дозы АДР пациенты могут отмечать отдельные симптомы в виде дисфории, тревоги или депрессии, что следует иметь в виду при ведении пациентов. Продолжительность проявлений синдрома отмены может варьировать от нескольких дней до нескольких лет, и иногда пациенты вынуждены продолжать принимать АДР, несмотря на их побочные действия [21].

Синдром отмены АДР следует дифференцировать с декомпенсацией БП и неадекватной недостаточной коррекцией двигательных расстройств. Симптомы синдрома отмены во многом напоминают характерные немоторные проявления БП. Единственным различием может служить реакция на леводопу и другие дофаминергические препараты, с улучшением состояния в случае прогрессирующего течения БП, не связанного с отменой АДР. Дифференциальный диагноз также должен включать синдром отмены других препаратов (кокаин, амфетамин, бензодиазепины, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС), первичное психиатрическое расстройство (тревожные расстройства, дистимия, депрессия), другие медицинские заболевания (феохромоцитомы, злокачественные новообразования), воздействие психосоциальных факторов.

Одним из основных факторов риска синдрома отмены рассматривается наличие ИКР. В исследованиях у пациентов с развившимся синдромом отмены ИКР отмечались в 100% случаев. Предполагается, что такие пациенты склонны к аддитивным расстройствам, как поведенческим, так и лекарственноиндуцированным, и наличие ИКР может быть одним из таких проявлений. Таким образом, ИКР может служить красным флажком. Неизвестно, как повлияет на состояние пациента замена агониста на другой препарат сразу после развития ИКР. Несколько исследований продемонстрировали связь синдрома отмены с дозой и длительностью приема АДР. В некото-

рых работах показана связь с суточной эквивалентной дозой леводопы. Подавляющее число случаев синдрома отмены АДР приходится на долю пациентов с БП, и только в одном случае синдром отмены описан при синдроме беспокойных ног. Связано ли это с течением болезни и более высокой дозой АДР, остается под вопросом.

Исследования по коррекции клинических проявлений синдрома отмены АДР, к сожалению, не принесли обнадеживающих результатов. Как уже говорилось, препараты леводопы и другие дофаминергические средства не оказывают эффекта. Различные комбинации СИОЗС, мirtазапина, бензодиазепинов, опиатов, габапентина, марихуаны, когнитивной поведенческой терапии были неэффективны. Отсутствие специфической терапии зачастую приводит к необходимости возобновления приема АДР, и в таком случае ИКР могут развиваться уже при приеме гораздо более малых доз.

ОТ АГОНИСТОФОБИИ К СБАЛАНСИРОВАННОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АДР И ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОДОПЫ

Какова же на сегодняшний день оптимальная тактика ведения больных БП? На наш взгляд, формула ведения больных, которой следует придерживаться практически врачам, должна выглядеть следующим образом:

- 1) необходимо как можно раннее назначение дофаминергических препаратов у больных, обеспечивающее быструю возможную, пусть и неполную, коррекцию двигательного дефекта, которой было бы достаточно сохранить двигательную активность больного, обеспечивающую его профессиональную деятельность;

- 2) необходима эскалация противопаркинсонической терапии с последовательным добавлением ингибиторов моноаминоксидазы В (МАО В), АДР, амантадинов, так, чтобы на I стадии больной принимал 1 препарат, на II стадии – 2 препарата, на III стадии – не менее 3 препаратов. Из этого правила возможны исключения;
- 3) возможности комбинированной терапии должны быть максимально использованы прежде, чем будет решаться вопрос об оперативном вмешательстве;
- 4) немоторные нарушения должны максимально корректироваться начиная с самой ранней стадии.

В табл. 2 представлен подход к выделению стадий, основанный на необходимом комплексе терапевтических мер.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РОПИНИРОЛА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Рассмотрим на примере ропинирола современные возможности терапии АДР. Контролируемые исследования и многолетний практический опыт показывают, что ропинирол, как и другие АДР, может быть полезен в лечении как ранней, так и развернутой или поздней стадий БП. На ранней стадии БП ропинирол (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором МАО В, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно улучшить основные симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы, нередко на несколько лет, а также замедлить эскалацию ее дозы, тем самым

● **Таблица 2.** «Терапевтические стадии» болезни Паркинсона

● **Table 2.** Therapeutic stages of Parkinson's disease

Стадия	Клиническая характеристика	Терапевтические мероприятия
Продромальная (0 по Хен-Яру)	До появления классических моторных симптомов. Ранние немоторные проявления при обнаружении маркеров нейродегенеративного процесса	Нейропротективная терапия. Коррекция немоторных нарушений. Предупреждение осложнений. Создание физического и когнитивного резерва
Ранняя (I–II по Хен-Яру)	Легкие односторонние или двусторонние моторные симптомы ± немоторные симптомы	Коррекция моторных нарушений (монотерапия или комбинированная терапия). Предупреждение осложнений. Коррекция депрессии и умеренного когнитивного расстройства. Ранняя реабилитация
Развернутая (II–IV по Хен-Яру)	Без моторных осложнений. С контролируемыми моторными/немоторными флуктуациями. С контролируемыми дискинезиями С неконтролируемыми флуктуациями и/или дискинезиями. С появлением других резистентных к терапии симптомов	Комбинированная фармакотерапия моторных и немоторных нарушений. Выявление и коррекция моторных и немоторных флуктуаций, дискинезий. Реабилитация. Окупационная терапия (эрготерапия). Инфузия апоморфина. Стимуляция глубинных структур мозга. Инфузия дуодопы
Поздняя стадия (IV–V по Хен-Яру)	Дезадаптирующие резистентные к терапии симптомы	Паллиативная помощь
Острая декомпенсация	Резкое нарастание симптомов, сохраняющееся более 24 ч, несмотря на продолжение ранее назначенной терапии	Коррекция дофаминергической терапии. Инфузия амантадина. Коррекция немоторных и витальных функций

снизив риск развития моторных флуктуаций и дискинезий, неизбежно возникающих на фоне длительной терапии леводопой. Длительные проспективные исследования показывают, что даже спустя 10 лет после начала лечения у лиц, начинавших его с ропинирола, частота дискинезий была ниже, чем у пациентов, начинавших терапию с препарата леводопы [12, 23, 24]. На развернутой или поздней стадиях препарат позволяет снизить необходимую дозу леводопы и тем самым уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопой, а позднее провести коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий. Ропиниол и другие АДР превосходят препараты иных групп противопаркинсонических средств в эффективности при моторных флуктуациях, обеспечивая более значительное удлинение периода «выключения» [25, 26].

Кроме того, клинический эффект АДР отмечен тремя важными особенностями. Во-первых, у части больных с выраженным тремором покоя (в т. ч. сохраняющимся при удержании позы) они способны эффективно уменьшать дрожание, даже если оно было резистентным к средним дозам леводопы. Во-вторых, по данным целой серии исследований, в т. ч. плацебо-контролируемых, АДР оказывают антидепрессивный эффект у больных БП с умеренной депрессией, причем этот эффект сопоставим с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [10, 27–29].

Лекарственная форма ропинирола с длительным (контролируемым) высвобождением (Синдранол) предполагает однократный прием в течение дня.

Эффективность ропинирола с длительным высвобождением на различных стадиях БП подтверждена в ряде плацебо-контролируемых исследований, на основании которых пришли к выводу об эквивалентности эффекта равных суточных доз препаратов с немедленным и замедленным высвобождением, при этом профиль и частота побочных эффектов также были сопоставимыми [10, 30].

По мере развития заболевания схема его лечения неизбежно усложняется за счет увеличения количества принимаемых препаратов и кратности их приема. Это неизбежно создает проблему недостаточной приверженности пациентов лечению: чем сложнее схема лечения, чем больше препаратов пациент вынужден принимать, чем выше кратность их приема, тем чаще пациент намеренно или ненамеренно отклоняется от назначений врача. В связи с этим разработка новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих их длительное высвобождение и допускающих однократный прием в течение дня, не просто делает лечение более удобным, но и, улучшая приверженность пациентов лечению, повышает долгосрочную эффективность терапии [3, 10, 11, 29, 31].

Следует подчеркнуть особое удобство новой лекарственной формы ропинирола, которую достаточно принимать один раз в день для пациентов с ранней стадией БП, продолжающих работать [32, 33].

Если больной в момент начала приема Синдранола не получает АДР, то во избежание побочного действия препарат назначается путем гибкого титрования. Для этого

таблетки Синдранола выпускаются в трех дозировках: 2, 4 и 8 мг. Лечение начинают с дозы 2 мг 1 раз в день, далее при условии хорошей переносимости каждые 7 дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта, максимально до 24 мг/сут (табл. 3). После достижения дозы 8 мг/сут титрование целесообразно проводить медленнее, т. к. развитие полного лечебного эффекта может потребовать нескольких недель. Рекомендательная доза для поддерживающей терапии на ранней стадии составляет от 4 до 12 мг/сут, на развернутой или поздней стадиях заболевания доза может колебаться от 8 до 16 мг/сут [3, 34, 35].

● **Таблица 3.** Схема титрования ропинирола с длительным высвобождением

● **Table 3.** Titration schedule of ropinirole prolonged release tablets

Неделя	Доза
1-я	2 мг 1 раз в день
2-я	4 мг 1 раз в день
3-я	6 мг 1 раз в день
4-я	8 мг 1 раз в день
5-я	12 мг 1 раз в день
6-я	16 мг 1 раз в день
7-я	20 мг 1 раз в день
8-я	24 мг 1 раз в день

Рационально принимать препарат примерно в одно и то же время суток, наиболее удобное для пациента. Практический опыт показывает, что у пациентов с ранней стадией БП предпочтителен прием препарата в утренние часы. Время приема пищи может не учитываться.

Если ропиниол начинает принимать пациент, уже находящийся на лечении леводопой, доза последней может быть снижена, однако это не должно быть самоцелью. Снижение дозы леводопы несомненно показано при возникновении дофаминергических осложнений либо в тех случаях, когда она явно чрезмерна. Наш практический опыт показывает, что после назначения ропинирола больным, ранее принимавшим леводопу, ее дозу в течение первых 6 мес. можно снизить более чем у половины больных, у больных с I–II стадиями – в среднем на 20%, а у больных с III–IV стадиями – на 10%. В то же время, если у больных с I–II стадиями доза леводопы после первоначального снижения оставалась стабильной по крайней мере в течение 12 мес., то у больных с III–IV стадиями к концу года наблюдения для поддержания мобильности дозу леводопы пришлось вновь увеличить, и она возвращалась к исходному уровню. Аналогичные результаты были ранее получены при наблюдении за больными, принимавшими прамипексол с немедленным высвобождением [36–39].

Замена имеет смысл, если ранее назначенный АДР в адекватных дозах неэффективен или вызывает непри-

емлемые побочные эффекты. В этих ситуациях возможны три схемы перехода с одного АДР на другой. Медленная схема предполагает постепенную отмену одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата «с низкого старта». Промежуточная схема предполагает разумное наложение во времени постепенной отмены первого и титрования дозы второго препарата. Однако в последние годы чаще используют быструю схему замены препаратов, которая предполагает одномоментное переключение с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата. Привлекательность данной схемы определяется не только ее простотой, но отсутствием опасности ослабления эффективности терапии и синдрома отмены АДР [25, 40–42].

На практике выбор варианта определяется клинической ситуацией. Если замену АДР производят из-за его недостаточной эффективности, то следует придерживаться быстрой замены по принципу эквивалентности доз, согласно которому 4 мг ропинирола (как с немедленным, так и с замедленным высвобождением) примерно соответствует по эффективности:

- 1 мг прамипексола;
- 3 мг ротиготина;
- 10 мг бромокриптина;
- 100 мг пирибедила (каждая из этих доз примерно соответствует эффекту 100 мг леводопы) [41, 42].

Вместе с тем следует учитывать, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к тем или другим препаратам. В силу этого при замене препарата между врачом и пациентом должна существовать возможность обратной связи. Только если замена агонистов проводится из-за плохой переносимости ранее принимаемого препарата, при переключении новый препарат следует обязательно назначить в дозе ниже эквивалентной. Роль формы с замедленным высвобождением

ропинирола в поддержании долгосрочной реакции требует специального изучения.

Таким образом, возможность приема препарата 1 раз в день – главное достижение формы ропинирола с длительным высвобождением (Синдранола). Появление такой формы делает лечение БП более удобным и доступным для пациентов, повышает их приверженность терапии, расширяет возможности индивидуализации терапии, обеспечивает круглосуточный контроль за симптомами заболевания [13, 29, 38, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Леводопы, АДР и другие дофаминергические препараты, как и любые лекарственные средства, имеют свои преимущества и недостатки, их прием может сопровождаться развитием побочных явлений. Однако как у врачей, так и пациентов мы можем столкнуться с заведомо негативным отношением именно к данной группе препаратов. Многолетняя практика и данные клинических исследований свидетельствуют о безопасности применения противопаркинсонических препаратов. В связи с этим мы призываем специалистов полагаться только на научно обоснованные подходы, основанные на принципах доказательной медицины, а также объяснять пациентам необходимость назначения леводопы и АДР. Кроме того, назначение данных препаратов должно осуществляться на ранних стадиях заболевания для обеспечения достаточной функциональной активности больных и поддержания качества жизни, а также требует регулярного наблюдения с коррекцией терапии по мере прогрессирования БП.

Поступила / Received 25.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2020
Принята в печать / Accepted 20.11.2020

Список литературы

- Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*. М.: МЕДпресс; 1999. 416 с.
- Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 384 с.
- Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y., Yamamoto M., Poewe W.H. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):929–937. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70225-X.
- Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl.* 2006;70:419–426. doi: 10.1007/978-3-211-45295-0_63.
- Suchowersky O., Reich S., Perlmuter J., Zesiewicz T., Gronseth G., Weiner W.J. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66(7):968–975. doi: 10.1212/01.wnl.0000215437.80053.d0.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(15):1931–1938. doi: 10.1001/jama.284.15.1931.
- Nutt J.G., Carter J.H., Woodward W.R. Long-duration response to levodopa. *Neurology.* 1995;45(8):1613–1616. doi: 10.1212/WNL.45.8.1613.
- Nutt J.G., Carter J.H., Van Houten L., Woodward W.R. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol.* 1997;42(3):349–355. doi: 10.1002/ana.410420311.
- Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В., Артемьев Д.В., Левин О.С., Преображенская И.С. и др. Эффективность и переносимость прамипексола (Мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2004;9(3):25–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248150>.
- Grosset K., Needleman F., Macphree G., Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord.* 2004;19(11):1370–1374. doi: 10.1002/mds.20210.
- Grosset K.A., Reid J.L., Grosset D.G. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(11):1397–1404. doi: 10.1002/mds.20525.
- Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D., Stoessl A.J., Watts R.L., Poewe W. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord.* 2007;22(16):2409–2417. doi: 10.1002/mds.21743.
- Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., De Deyn P., Clarke C.E., Lang A.E., Abdalla M. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord.* 2006;21(11):1844–1850. doi: 10.1002/mds.20988.
- Левин О.С. Лечение болезни Паркинсона на ранней стадии. *В мире лекарств.* 2001;(1):41–47.
- Titova N., Levin O., Katunina E., Chaudhuri K.R. "Levodopa Phobia": a review of a not uncommon and consequential phenomenon. *NPJ Parkinson's Dis.* 2018;4:31. doi: 10.1038/s41531-018-0067-z.
- Kurlan R. "Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(5):923–924. doi: 10.1212/01.WNL.0000152880.77812.5B.
- Rota S., Boura I., Batzu L., Titova N., Jenner P., Falup-Pecurariu C., Chaudhuri K.R. "Dopamine agonist Phobia" in Parkinson's disease: when does it matter? Implications for non-motor symptoms and personalized medicine. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(9):953–965. doi: 10.1080/14737175.2020.1806059.
- Weintraub D., Koester J., Potenza M.N., Siderowf A.D., Stacy M., Voon V. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of

- 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67(5):589–595. doi: 10.1001/archneurol.2010.65.
19. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):63–71. doi: 10.1159/000341996.
 20. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation – from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(Suppl.):S24–S28. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.06.002.
 21. Nirenberg MJ. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: Implications for Patient Care. *Drugs Aging.* 2013;30(8):587–592. doi: 10.1007/s40266-013-0090-z.
 22. Rabinak C.A., Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(1):58–63. doi: 10.1001/archneurol.2009.294.
 23. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *ПМЖ.* 2000;(15):643–646. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Agonisty_dofaminovyh_receptorov_v_lechenii_bolezni_Parkinsona/
 24. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Rolfe K.A., Cooper J., Rockett C.B., Giorgi L., Ondo W.G. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):105–113. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03442.x.
 25. Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R., Sethi K., Stern M., Hauser R.A. et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(7):858–866. doi: 10.1002/mds.22890.
 26. Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J., Davis M., Reske S., Nahmias C. et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003;54(1):93–101. doi: 10.1002/ana.10609.
 27. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б., Федорова Н.В., Докадина Л.В. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2004;9(3):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248151>.
 28. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2005;(3):74–166.
 29. Leopold N.A., Polansky M., Hurka M.R. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19(5):513–517. doi: 10.1002/mds.20041.
 30. Brooks DJ., Abbott R.J., Lees A.J., Martignoni E., Philcox D.V., Rascol O. et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21(2):101–107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9579296/>
 31. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296–1310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0.
 32. Poceta J.S., Parsons L., Engelland S., Kripke D.F. Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2009;10(1):129–133. doi: 10.1016/j.sleep.2007.11.002.
 33. Stocchi F., Giorgi L., Hunter B., Schapira A.H.V. PREPARED: Comparison of Prolonged and Immediate Release Ropinirole in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2011;26(7):1259–1265. doi: 10.1002/mds.23498.
 34. Rascol O., Brooks DJ., Korczyn A.D., De Deyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1484–1491. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
 35. Schapira A.H.V., Olanow C.W. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64(S2):S47–S55. doi: 10.1002/ana.21460.
 36. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. Эффективность прамипексолола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования). *Фарматека.* 2007;(s3-07). Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7024>.
 37. Dhir A., Kulkarni S.K. Involvement of dopamine (DA)/serotonin (5-HT)/sigma (sigma) receptor modulation in mediating the antidepressant action of ropinirole hydrochloride, a D2/D3 dopamine receptor agonist. *Brain Res Bull.* 2007;74(1-3):58–65. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.05.004.
 38. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., Stocchi F., Hersh B.P. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108–1115. doi: 10.1212/01.wnl.0000258660.74391.c1.
 39. Rektorova I., Balaz M., Svatova J., Zarubova K., Honig I., Dostal V. et al. Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(5):261–266. doi: 10.1097/WNF.0b013e31815d25ce.
 40. Stowe R., Ives N., Clarke C.E., Deane K., van Hilten, Wheatley K. et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007166. doi: 10.1002/14651858.CD007166.pub2.
 41. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine agonists in Parkinson disease: a review of the literature. *Clin Ther.* 2006;28(1):1–12. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.12.003.
 42. Tomlinson C.L., Stowe R., Patel S., Rick C., Gray R., Clarke C.E. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649–2653. doi: 10.1002/mds.23429.
 43. Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2883–2895. doi: 10.1185/03007990802387130.

References

1. Golubev V.L., Levin Ya.I., Veyn A.M. *Parkinson's disease and parkinson's syndrome.* Moscow: MEDpress; 1999. (In Russ.)
2. Levin O.S., Fedorova N.V. *Parkinson's disease.* Moscow; 2016. (In Russ.)
3. Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y., Yamamoto M., Poewe W.H. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):929–937. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70225-X.
4. Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):419–426. doi: 10.1007/978-3-211-45295-0_63.
5. Suchowersky O., Reich S., Perlmuter J., Zesiewicz T., Gronseth G., Weiner W.J. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66(7):968–975. doi: 10.1212/01.wnl.0000215437.80053.d0.
6. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(15):1931–1938. doi: 10.1001/jama.284.15.1931.
7. Nutt J.G., Carter J.H., Woodward W.R. Long-duration response to levodopa. *Neurology.* 1995;45(8):1613–1616. doi: 10.1212/WNL.45.8.1613.
8. Nutt J.G., Carter J.H., Van Houten L., Woodward W.R. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol.* 1997;42(3):349–355. doi: 10.1002/ana.410420311.
9. Yakhno N.N., Nodel M.R., Fedorova N.V., Artemiev D.V., Levin O.S., Preobrazhenskaya I.S. et al. Efficacy and tolerance of pramipexol (Mirapex) in long-term therapy of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal = The Neurological Journal.* 2004;9(3):25–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248150>.
10. Grosset K., Needleman F., Macphee G., Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord.* 2004;19(11):1370–1374. doi: 10.1002/mds.20210.
11. Grosset K.A., Reid J.L., Grosset D.G. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(11):1397–1404. doi: 10.1002/mds.20525.
12. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D., Stoessl A.J., Watts R.L., Poewe W. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord.* 2007;22(16):2409–2417. doi: 10.1002/mds.21743.
13. Rascol O., Brooks DJ., Korczyn A.D., De Deyn P., Clarke C.E., Lang A.E., Abdalla M. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord.* 2006;21(11):1844–1850. doi: 10.1002/mds.20988.
14. Levin O.S. Treatment of early Parkinson's disease. *V mire lekarstv = In the World of Drugs.* 2001;(1):41–47. (In Russ.)
15. Titova N., Levin O., Katunina E., Chaudhuri K.R. "Levodopa Phobia": a review of a not uncommon and consequential phenomenon. *NPI Parkinson's Dis.* 2018;4:31. doi: 10.1038/s41531-018-0067-z.
16. Kurlan R. "Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(5):923–924. doi: 10.1212/01.WNL.0000152880.77812.5B.
17. Rota S., Boura I., Batzu L., Titova N., Jenner P., Falup-Pecurariu C., Chaudhuri K.R. "Dopamine agonist Phobia" in Parkinson's disease: when does it matter? Implications for non-motor symptoms and personalized medicine. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(9):953–965. doi: 10.1080/14737175.2020.1806059.
18. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N., Siderowf A.D., Stacy M., Voon V. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67(5):589–595. doi: 10.1001/archneurol.2010.65.
19. Weintraub D., Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):63–71. doi: 10.1159/000341996.
20. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation – from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(Suppl.):S24–S28. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.06.002.

21. Nirenberg M.J. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: Implications for Patient Care. *Drugs Aging*. 2013;30(8):587–592. doi: 10.1007/s40266-013-0090-z.
22. Rabinak C.A., Nirenberg M.J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(1):58–63. doi: 10.1001/archneurol.2009.294.
23. Levin O.S., Fedorova N.V., Smolentseva I.G. Dopamine receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease. *RMZh = RMI*. 2000;(15):643–646. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Agonisty_dofaminovykh_receptorov_v_lechenii_bolezni_Parkinsona/
24. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Rolfe K.A., Cooper J., Rockett C.B., Giorgi L., Ondo W.G. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):105–113. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03442.x.
25. Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R., Sethi K., Stern M., Hauser R.A. et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(7):858–866. doi: 10.1002/mds.22890.
26. Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J., Davis M., Reske S., Nahmias C. et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003;54(1):93–101. doi: 10.1002/ana.10609.
27. Levin O.S., Smolentseva I.G., Tserensodnom B., Fedorova N.V., Dokadina L.V. Dopaminergic therapy effects on neuropsychological functions in patients with Parkinson's disease. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2004;9(3):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248151>.
28. Patient management protocol. Parkinson's disease. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneniі = Health care Standardization Problems*. 2005;(3):74–166. (In Russ.)
29. Leopold N.A., Polansky M., Hurka M.R. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(5):513–517. doi: 10.1002/mds.20041.
30. Brooks D.J., Abbott R.J., Lees A.J., Martignoni E., Philcox D.V., Rascol O. et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(2):101–107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9579296/>
31. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296–1310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0.
32. Poceta J.S., Parsons L., Engelland S., Kripke D.F. Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2009;10(1):129–133. doi: 10.1016/j.sleep.2007.11.002.
33. Stocchi F., Giorgi L., Hunter B., Schapira A.H.V. PREPARED: Comparison of Prolonged and Immediate Release Ropinirole in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2011;26(7):1259–1265. doi: 10.1002/mds.23498.
34. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., De Deyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1484–1491. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
35. Schapira A.H.V., Olanow C.W. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;64(S2):S47–S55. doi: 10.1002/ana.21460.
36. Levin O.S., Smolentseva I.G., Cerensodnom B. Efficacy of pramipexole in Parkinson's disease (based on the results of a 12-month open-label study) *Farmateka = Farmateca*. 2007;(s3-07). (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7024>.
37. Dhir A., Kulkarni S.K. Involvement of dopamine (DA)/serotonin (5-HT)/sigma (sigma) receptor modulation in mediating the antidepressant action of ropinirole hydrochloride, a D2/D3 dopamine receptor agonist. *Brain Res Bull*. 2007;74(1-3):58–65. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.05.004.
38. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., Stocchi F., Hersh B.P. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(14):1108–1115. doi: 10.1212/01.wnl.0000258660.74391.c1.
39. Rektorova I., Balaz M., Svatova J., Zarubova K., Honig I., Dostal V. et al. Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(5):261–266. doi: 10.1097/WNF.0b013e31815d25ce.
40. Stowe R., Ives N., Clarke C.E., Deane K., van Hilten, Wheatley K. et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007166. doi: 10.1002/14651858.CD007166.pub2.
41. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine agonists in Parkinson disease: a review of the literature. *Clin Ther*. 2006;28(1):1–12. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.12.003.
42. Tomlinson C.L., Stowe R., Patel S., Rick C., Gray R., Clarke C.E. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649–2653. doi: 10.1002/mds.23429.
43. Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2883–2895. doi: 10.1185/03007990802387130.

Информация об авторах:

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Центр экстрапирамидных заболеваний, 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: neurolev@mail.ru

Чимагомедова Ачка Шахбулатовна, ассистент кафедры неврологии, Центр экстрапирамидных заболеваний, 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: achcha5@mail.ru

Яковлева Ольга Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, Центр экстрапирамидных заболеваний, 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: olga_bo2010@mail.ru

Information about the authors:

Oleg S. Levin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neurology, Movement Disorders Centre, 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: neurolev@mail.ru

Achcha Sh. Chimagomedova, Assistant of Department of Neurology, Movement Disorders Centre, 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: achcha5@mail.ru

Olga V. Yakovleva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of Neurology, Movement Disorders Centre, 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: olga_bo2010@mail.ru

Диагностика и лечение лобно-височных дегенераций

Д.А. Гришина^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2424-3245, e-mail: dstepkina@mail.ru

Ю.А. Шпилюкова³, ORCID: 0000-0001-7214-583X, e-mail: jshpilyukova@gmail.com

А.Б. Локшина^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9467-6244, e-mail: aloksh@mail.ru

Е.Ю. Федотова³, ORCID: 0000-0001-8070-7644, e-mail: ekfedotova@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

³ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга. ЛВД является второй по распространенности деменцией в пресенильном возрасте (до 65 лет) после болезни Альцгеймера. Обычно ЛВД диагностируется в возрасте 45–65 лет, но возможен более ранний и поздний дебют. До 40% случаев ЛВД имеют положительный семейный анамнез. Согласно современной классификации выделяют следующие клинические формы ЛВД: поведенческая форма ЛВД, аграмматическая форма ЛВД, первичная прогрессирующая афазия (ППА) и семантическая форма ЛВД. По мере своего развития эти клинические синдромы широко перекрываются друг с другом и с синдромами атипичного паркинсонизма (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальный синдром) и реже с болезнью двигательных нейронов. Вариации клинической картины определяются локализацией дегенеративно-атрофического процесса. Поведенческая форма ЛВД составляет более половины случаев ЛВД и характеризуется сочетанием когнитивных, поведенческих и эмоционально-аффективных нарушений. При ППА речевые расстройства появляются без видимой причины, непрерывно прогрессируют в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных и поведенческих нарушений в течение двух и более лет. Клинические особенности ППА зависят от локализации патологического процесса. В статье рассмотрен клинический случай аграмматической формы ППА. Показаны современные подходы к диагностике и ведению данной группы пациентов. Представляется целесообразным применение мемантина у пациентов с аграмматической формой ППА.

Ключевые слова: лобно-височная дегенерация, первичная прогрессирующая афазия, аграмматическая форма, деменция, поведенческие расстройства, мемантин

Для цитирования: Гришина Д.А., Шпилюкова Ю.А., Локшина А.Б., Федотова Е.Ю. Диагностика и лечение лобно-височных дегенераций. *Медицинский совет*. 2020;(19):42–50. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-42-50.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and treatment for frontotemporal degenerations

Dinara A. Grishina^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2424-3245, e-mail: dstepkina@mail.ru

Yuliya A. Shpilyukova³, ORCID: 0000-0001-7214-583X, e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Anastasia B. Lokshina^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9467-6244, e-mail: aloksh@mail.ru

Ekaterina Yu. Fedotova³, ORCID: 0000-0001-8070-7644, e-mail: ekfedotova@gmail.com

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

² Russian Gerontology Research and Clinical Centre; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

³ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Frontotemporal degeneration (FTD) is a heterogeneous group of diseases causing neurodegeneration on the frontal and/or anterior temporal lobes. FTD is the second most common dementia in presenile age (up to 65 years) after Alzheimer's disease. Usually, FTD is diagnosed at the age of 45–65 years, but an earlier and later onset is possible. Up to 40% of FTD cases have a positive family history. According to the current classification, the following clinical variants of FTD are distinguished: behavioral variant of FTD, agrammatic variant of primary progressive aphasia (PPA) and semantic variant of PPA. As they develop, these clinical syndromes overlap widely with each other and with atypical parkinsonism syndromes (progressive supranuclear paralysis, corticobasal syndrome) and less often with motor neuron disease. Variations in the clinical features are determined by the localization of the degenerative-atrophic process. The behavioral variant of FTD accounts for more than half of the cases of FTD and is characterized by a combination of cognitive, behavioral, and emotional-affective disorders. In PPA, speech disorders appear for no apparent reason and progress continuously in the absence or with minimal severity of other cognitive and behavioral disorders for two or more years. The clinical features of PPA depend on the localization of the pathological process. The article reviews a clinical case of an agrammatic variant of PPA. Modern approaches to the diagnosis and management of this group of patients are shown. It seems appropriate to use memantine in patients with agrammatic variant of PPA.

Keywords: frontotemporal degeneration, primary progressive aphasia, agrammatic, dementia, behavioral disorders, memantine

For citation: Grishina D.A., Shpilyukova Yu.A., Lokshina A.B., Fedotova E.Yu. Diagnosis and treatment for frontotemporal degenerations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):42–50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-42-50.

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) – это клинически, генетически и патоморфологически гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга [1–5]. ЛВД занимают второе место по распространенности в списке причин выраженных нейрокогнитивных расстройств среди пациентов пресенильного возраста (до 65 лет) после болезни Альцгеймера (БА) [6]. По данным популяционных исследований, распространенность ЛВД варьирует от 2 до 31 случая на 100 000 населения [7]. Недавний обзор 26 популяционных исследований по распространенности ЛВД показал еще большую вариабельность – от 1 до 461 случая на 100 000 населения, а заболеваемость – от 0 до 33 случаев на 100 000 населения в год [8]. Такой значительный разброс в цифрах свидетельствует о трудностях прижизненной диагностики ЛВД. Хотя за последние десятилетия был достигнут ряд успехов в понимании генетических, патоморфологических и клинических особенностей этой группы нейродегенеративных заболеваний, процент ошибочных диагнозов остается очень высоким. Поскольку возможности лечения при ЛВД весьма ограничены, представляется очень важным установление диагноза на ранних стадиях патологического процесса, когда терапевтические мероприятия могут быть наиболее эффективными. Поэтому у неврологов, психиатров и врачей других специальностей должна присутствовать врачебная настороженность в отношении данной патологии.

Обычно ЛВД диагностируется в возрасте 45–65 лет (средний возраст начала заболевания 56 лет), но возможен более ранний и поздний дебют [7]. ЛВД встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин [8]. До 40% случаев ЛВД имеют положительный семейный анамнез. Формы с аутосомно-доминантным типом наследования составляют около 15% [9, 10]. Мутации в генах *C9orf72*, гене белка тау (*MAPT*) и програнулина (*GRN*) составляют около 80% всех случаев семейной ЛВД [11]. До 90% случаев ЛВД связаны с наличием внутриклеточных включений: тау-белка или ДНК-связывающего белка (TDP-43), редко обнаруживаются включения онкогенных белков или другие патологии [12].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Согласно современной классификации выделяют следующие клинические формы ЛВД: поведенческая форма ЛВД, аграмматическая форма первичной прогрессирующей афазии (ППА) и семантическая форма ППА [1–5, 13–15]. По мере своего развития эти клинические синдромы широко перекрываются друг с другом и с синдромами атипичного паркинсонизма (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальный синдром) и реже с болезнью двигательных нейронов. Вариации клинической картины определяются локализацией дегенеративно-атрофического процесса. Поэтому конкретную клиническую форму можно установить лишь на ранних стадиях,

а при прогрессировании патологического процесса можно говорить лишь о ЛВД в целом [5, 16].

Поведенческая форма ЛВД является наиболее распространенной и характеризуется преобладанием в клинической картине эмоционально-поведенческих расстройств. Их представленность зависит от локализации патологического процесса и стадии заболевания.

Отличительными клиническими признаками поведенческой формы ЛВД являются: расторможенность, апатия, снижение социального интеллекта, стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение, изменение пищевого поведения. Эти симптомы на ранних стадиях могут быть едва заметными, многие из них перекрываются с психическими расстройствами или наблюдаются при БА и других нейродегенеративных заболеваниях, поэтому пациенты с ЛВД имеют высокий риск ошибочного диагноза [1–5, 16].

Расторможенность и импульсивность характеризуются социально неадекватным поведением. Наблюдается вторжение в межличностное пространство, неуместные прикосновения или разговоры с незнакомыми людьми, публичное обнажение и мочеиспускание. Пациенты могут совершать импульсивные и криминальные поступки (азартные игры, воровство, чрезмерные траты и неосторожное вождение). Криминальное поведение может наблюдаться у 40–50% пациентов с поведенческой формой ЛВД [17]. Пациенты становятся несдержанными, когда ожидают своей очереди, допускают оскорбительные шутки и суждения, часто с сексуальным подтекстом. Проявлением импульсивности является также эмоциональная лабильность и повышенная раздражительность.

Апатия характеризуется снижением интереса к хобби, социальным взаимодействиям, работе, домашним обязанностям и гигиеническим процедурам. Пациенты нуждаются в постоянном побуждении, чтобы делать домашние дела, вступать в разговор или заниматься физической активностью. Часто апатию ошибочно принимают за депрессию [3–5, 18].

Снижение социального интеллекта или снижение эмпатии (способность понимать эмоции и поведенческие реакции других людей) является самым ранним клиническим признаком, который, однако, достаточно трудно объективизировать. Наблюдается эмоциональная отчужденность от близких людей, равнодушие в ответ как на позитивные, так и негативные события в жизни семьи, уменьшается потребность в общении.

Стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение характеризуется как простыми повторяющимися действиями (например, постукивание, хлопанье в ладоши, растирание, причмокивание губами), так и более сложными формами поведения, сопровождающимися навязчивой потребностью постоянно принимать душ, ходить по фиксированным маршрутам или заниматься накопительством. Речь также может стать стереотипной, пациенты повторяют слова, фразы, часто лишённые какого-либо смысла.

Изменение пищевого поведения характеризуется изменением пищевых привычек, появляется пристрастие к сладкой и богатой углеводами пище, может появиться булимия с утратой чувства насыщения, чрезмерное курение и злоупотребление спиртными напитками [19].

Поведенческая форма ЛВД может дебютировать с депрессии или психотических расстройств (бредовые и галлюцинаторные расстройства). Бред и галлюцинации в продромальных стадиях заболевания (в среднем за 4,5 лет до диагноза) наблюдаются преимущественно у пациентов с сопутствующим поражением моторных нейронов и носителей мутации гена *C9orf72* [20].

ДИАГНОСТИКА ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЛВД

На ранних стадиях пациенты с поведенческой формой ЛВД часто демонстрируют относительную сохранность повседневной деятельности, отсутствие или минимальные изменения когнитивных функций при формальном нейропсихологическом обследовании [5]. Поэтому ранняя диагностика поведенческой формы ЛВД опирается на выявление эмоциональных и поведенческих нарушений во время беседы с пациентом и его ближайшими родственниками при сборе жалоб и анамнеза. Следует задавать направленные вопросы, а для объективизации некогнитивных нервно-психических нарушений использовать такие шкалы, как нейропсихиатрический опросник (NPI) [21] или шкалу оценки поведенческих нарушений при лобной дисфункции (frontal behavioral inventory – FBI) [22]. На продвинутых стадиях исследование когнитивных функций выявляет снижение интеллектуальной гибкости, когнитивного контроля при относительной сохранности памяти и зрительно-пространственных функций [5]. Для оценки управляющих функций (планирование и контроль) наиболее чувствительными диагностическими методиками могут быть: тест «символы и цифры», тест связи цифр и букв, тест Струпа, Висконсинский тест сортировки карточек и др. Нарушения управляющих функций отражают дисфункцию дорсолатеральных префронтальных отделов коры головного мозга [5, 23]. Многие пациенты с ЛВД демонстрируют нарушения зрительно-пространственных функций, а также нарушения памяти [3, 5]. Хотя нарушение эпизодической памяти является критерием исключения поведенческой формы ЛВД в современных диагностических критериях [1], все больше свидетельств указывают на их расстройства уже на ранних стадиях заболевания [24]. В недавних исследованиях было показано, что нарушения эпизодической памяти при ЛВД могут быть сопоставимыми с БА, что может свидетельствовать о распространении патологического процесса на медиальные отделы височных долей головного мозга [25, 26].

Для поведенческой формы ЛВД характерными являются речевые расстройства, которые в зависимости от локализации патологического процесса проявляются в виде прогрессирующей динамической афазии со снижением речевой активности, аграмматизмами, оскудением речи вплоть до развития мутизма и/или недостаточностью номинативной функции речи (способность называть внешние объекты, предметы, людей). Нарушается понимание значения существительных в обращенной речи (отчуждение смысла слов). Пациенты спрашивают у собеседника, что обозначает то или иное слово [27].

Хотя отклонений в неврологическом статусе у большинства пациентов не выявляется, у небольшой части из них развивается паркинсонизм или признаки поражения моторного нейрона. Примитивные рефлексы (рефлексы орального автоматизма, феномен противоудержания, хватательный рефлекс), как правило, появляются поздно и не особенно полезны с диагностической точки зрения [3–5, 28].

МРТ у пациентов с ЛВД обычно выявляет атрофию лобных и/или височных долей головного мозга, часто асимметричную, а также в ряде случаев атрофию теменных долей и подкорковых ядер [5, 29].

Согласно критериям международного совета экспертов, возможный диагноз поведенческой формы ЛВД устанавливается при наличии трех из шести основных симптомов (расторженность, апатия, потеря эмпатии, изменения пищевого поведения, компульсивное поведение и нарушение управляющих функций). Вероятный диагноз требует значительного функционального снижения (со слов ухаживающих лиц или шкал для оценки повседневной деятельности) и характерных изменений по данным нейровизуализации. Для определенного диагноза необходимо генетическое или патоморфологическое подтверждение [1].

ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ АФАЗИИ

ЛВД может дебютировать с речевых нарушений. При ППА речевые расстройства появляются без видимой причины, непрерывно прогрессируют в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных и поведенческих нарушений в течение двух и более лет [4, 13–15]. ППА относятся к фокальным дегенерациям головного мозга, их клинические особенности зависят от локализации патологического процесса.

Семантическая форма ППА диагностируется у 20–25% пациентов с ЛВД [30]. Ведущей характеристикой речевых нарушений данной формы ППА является отчуждение смысла слов: пациенты не полностью понимают значение существительных в обращенной к ним речи. Их собственная речь обедняется существительными, нарушается номинативная функция речи. Характерны замены одних существительных другими в рамках единой семантической категории (вербальные парафазии). Собственная речь сохраняет правильный грамматический строй. Повторение и чтение вслух не нарушаются, но при этом пациенты не полностью понимают те фразы, которые повторяют за исследователем, или текст, который читают. При семантической форме ППА могут возникать трудности узнавания предметов и знакомых лиц, связанные с нарушением семантической памяти (общие сведения и знания о мире). Нарушение семантической памяти приводит к тому, что пациенты не могут не только назвать тот или иной предмет, но и объяснить его предназначение. В отличие от семантической памяти, эпизодическая память на текущие и отдаленные события жизни при семантической форме ППА не страдает [4, 13, 14, 30–32]. Методы структурной нейровизуализации обычно выявляют атрофию, а методы функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная

томография) – гипоперфузию или гипометаболизм в передних отделах височной доли, преимущественно левого полушария. Поражение левой височной доли встречается примерно в три раза чаще, чем правой [30, 31]. Изменения личности и поведения часто присутствуют при семантической форме ППА [15, 16] и наиболее характерны для дисфункции правого полушария. У пациентов наблюдаются потеря эмпатии, компульсии и расстройства пищевого поведения [15, 16, 30, 32, 33]. В любом случае при прогрессировании заболевания поражается контралатеральная передняя височная доля [32].

Аграмматическая форма ППА составляет около 25% случаев ЛВД и характеризуется нарушением речевой продукции [30]. Клиническая картина данной формы ППА напоминает транскортикальную моторную афазия (динамическая афазия – по А.Р. Лурия). Наблюдается снижение спонтанной речевой активности, пациенты говорят простыми предложениями или фразами с минимальным количеством слов. Характерны аграмматизмы (неверные окончания, неправильное употребление предлогов, исчезновение из речи глаголов) как в спонтанной, так и письменной речи, фонемические парафазии. В то же время понимание обращенной речи не страдает. Нарушается интонационная структура речи, часто встречается оральная апраксия (пациент не может облизать губы, посвистеть или поцокать). При прогрессировании страдает повторная речь, наблюдаются эхолалии, речевые стереотипии. В тяжелых случаях речь практически полностью утрачивается и развивается мутизм [13, 14, 30]. Поведенческие и эмоциональные расстройства выявляются на развернутых стадиях аграмматической формы ППА, но они менее выражены по сравнению с другими клиническими формами ЛВД и представлены депрессией, апатией, утратой эмпатии [15, 16, 33]. Методы структурной и функциональной нейровизуализации выявляют асимметричную атрофию, как правило, доминантного полушария, с преимущественным вовлечением лобной доли [13, 30].

У большинства пациентов с ППА период изолированных речевых расстройств может прослеживаться в течение нескольких лет. При прогрессировании заболевания к дисфазическим расстройствам постепенно присоединяются другие когнитивные нарушения, прогрессируют поведенческие нарушения, характерные для ЛВД. Различия между формами ППА стираются, и в статусе наблюдается одновременно несколько клинических форм. Большинство случаев аграмматической формы ППА связаны с ЛВД, но их причиной могут быть сочетание ЛВД и бокового амиотрофического склероза (БАС) и заболевания, относящихся к группе таупатий (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация). Семантическая форма ППА чаще переходит в поведенческую форму ЛВД [5, 15, 28, 34].

Диагноз соответствующей формы ППА ставится на основании критериев, разработанных M. Gorno-Tempini et al. [13].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с аграмматической формой ППА.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Первичное обследование

Пациентка В.Н.А., 45 лет, на амбулаторном приеме в сопровождении мужа, жалуется на нарушения речи, которые постепенно прогрессируют в течение 4 лет. По словам супруга, пациентка стала меньше проявлять инициативу в разговоре, односложно отвечать на заданные вопросы, допускать ошибки в документах при письме и наборе текста за компьютером. Данные расстройства привели к увольнению с руководящей должности, и пациентка стала работать продавцом. Однако в связи с прогрессированием речевых нарушений пациентка была вынуждена оставить также и эту работу. При обращении к неврологу был поставлен диагноз БА. От терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы (ривастигмин) пациентка отказалась. В быту пациентка адаптирована: выполняет домашнюю работу: готовит, убирает, ходит в магазин, разумно распоряжается деньгами. Трудностей при ориентировке на местности не отмечает: без труда путешествует по городу, водит дочь в детский сад и на кружки. В целом поведение правильное. Однако, по словам супруга, пациентка стала эмоционально отчужденной по отношению к нему и родственникам, перестала приглашать в гости подруг, утратила интерес к прежним увлечениям (занималась рукоделием, любила читать книги). Фон настроения снижен, эмоционально лабильна, переживает по поводу прогрессирующих речевых расстройств.

Анамнез жизни. Пациентка имеет высшее образование, по специальности – инженер, в настоящее время не работает. Замужем, дочери 4 года. Хронические заболевания, вредные привычки отрицает. Семейный анамнез по когнитивным нарушениям не отягощен.

При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте и времени. Опрятна, личную гигиену соблюдает, себя обслуживает. В соматическом статусе не выявлено клинически значимой патологии.

Неврологический статус. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Черепно-мозговая иннервация интактна, за исключением наличия хоботкового рефлекса. Гипомимия. Парезов нет, сухожильные и периостальные рефлексы D = S, средней живости. Мышечный тонус в норме. Расстройства чувствительности отсутствуют. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно независимо от закрытия глаз. В позе Ромберга устойчива. Походка – без особенностей. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое обследование. В беседе говорит короткими фразами, на вопросы отвечает односложно. Беглость речи значительно снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 2 слова (норма более 12 слов), называние категориальных ассоциаций (животные) – 7 слов (норма более 12 слов). Составление рассказов по сюжетным картинкам затруднено: невозможность составления развернутых предложений. Понимание обращенной речи не нарушено, за исключением умеренных трудностей при понимании сложных логико-грамматических, сравнительных конструкций и пространственных предлогов. Повторная речь, чтение и номинативная функция речи не нарушены. При письме –

фонемические парафазии, аграмматизмы. Память нарушена в легкой степени в виде недостаточности воспроизведения при сохранности запоминания. Умеренные трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис. Оральный, символический, кинестетический, конструктивный праксис без особенностей. Гнозис не нарушен. Управляющие функции нарушены в умеренной степени как в результате инактивности и инертности интеллектуальных процессов, так и импульсивности. Счет сохранен. Тест связи цифр (trail making test part A) – 93 сек (выраженное замедление скорости психических процессов, норма до 47 сек). По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 28 из 30 баллов, по шкале оценки лобной дисфункции – 13 из 18 баллов (не справилась с тестом на беглость речи, нарушение динамического праксиса, сложности при выполнении реакции выбора, как простой, так и сложной). При исследовании эмоционального статуса – Корнельская шкала депрессии при деменции – 7 баллов, что свидетельствует об отсутствии депрессии. По нейропсихиатрическому опроснику пациентка набрала 10 баллов из 144 (клинически значимой была только апатия – 4 балла, депрессия и тревога по 3 балла). Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования ведущими являются выраженные речевые расстройства в виде транскортикальной моторной афазии (динамической афазии – по А.Р. Лурия) при умеренных нарушениях управляющих функций, относительной сохранности памяти и гнозиса, что характерно для дисфункции лобных долей головного мозга.

Дополнительные методы исследования: рутинные анализы крови и мочи, биохимический скрининг крови – без патологии. ЭКГ: ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений 63 уд/мин. МРТ головного мозга: умеренное асимметричное расширение субарахноидальных пространств в проекции лобных долей головного мозга, больше слева. Было выполнено генетическое исследование – выявлено носительство патологического количества гексануклеотидных повторов в гетерозиготном состоянии в гене *C9orf72*. На основании анамнеза, объективного осмотра, нейропсихологического тестирования, данных дополнительных инструментальных методов исследования и генетического анализа у пациентки диагностирована ЛВД с синдромом ППА (аграмматическая форма).

Рекомендации: Акатинол Мемантин по схеме: 1-я нед. – 5 мг утром 1 раз в день, 2-я нед. – 10 мг утром 1 раз в день, 3-я нед. – 15 мг утром 1 раз в день, с 4-й нед. и далее постоянно – по 20 мг утром 1 раз в день. Даны рекомендации по когнитивному тренингу.

Повторное обследование

На повторной консультации через шесть месяцев, со слов мужа, пациентка стала активнее, речевые расстройства сохраняются. При повторном нейропсихологическом исследовании – положительная динамика в виде увеличения темпа познавательной деятельности. Сохраняются признаки транскортикальной моторной афазии. Беглость речи снижена: тест на название литеальных ассоциаций (слова на букву «с») – 3 слова, название категориальных ассоциаций

(животные) – 8 слов. При письме – аграмматизмы. Сохраняются умеренно выраженные нарушения управляющих функций. Результат по Краткой шкале оценки психического статуса – 28 баллов, по шкале оценки лобной дисфункции – 14 баллов. Рекомендовано продолжить терапию Акатинолом Мемантином в суточной дозе 20 мг/сут.

Обсуждение. Лечение

Представлена пациентка среднего возраста с развивающимися исподволь, без видимой причины речевыми нарушениями. Нарушения речи привели к профессиональной и социальной дезадаптации – пациентка не способна эффективно взаимодействовать с другими людьми, уволилась с работы. Таким образом, указанные симптомы по критериям Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V) соответствуют критериям выраженных нейрокогнитивных расстройств [35]. Согласно критериям диагностики ППА М. Gorno-Tempini et al., речевые нарушения у пациентки следует рассматривать в рамках аграмматической формы ППА (наличие двух ключевых признака – снижение речевой активности, аграмматизмы и трех поддерживающих критериев – нарушение понимания сложных конструкций, сохранение понимания значения отдельных слов, сохранение представлений о предметах, образах). Выявление экспансии повторов в гене *C9orf72* подтверждает диагноз [13]. Экспансия гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72* является наиболее частой генетической причиной ЛВД в европейской популяции [36]. Классическими фенотипами данного генетического варианта, помимо ЛВД, также является сочетание ЛВД и БАС [11]. Семейный анамнез по когнитивным нарушениям у нашей пациентки не отягощен. По данным популяционных исследований частота мутации в гене *C9orf72* среди sporadических случаев ЛВД составляет 2–23%, среди семейных – 3–48% [36]. Данная мутация встречается чаще при поведенческой форме ЛВД, реже – у пациентов с аграмматической и семантической формами ППА [11].

Нашей пациентке был ошибочно поставлен диагноз «БА». Наиболее часто трудности в дифференциальной диагностике ЛВД возникают с атипичными формами болезни БА. Развернутой клинической картине БА может предшествовать логопеническая форма ППА, которая характеризуется поиском слов в спонтанной речи и при назывании (логопения) и нарушением повторения фраз и последовательности слов. Однако в отличие от аграмматической формы, при логопенической форме ППА отсутствуют аграмматизмы, относительно сохранен общий темп речи, ее интонационная и эмоциональная составляющие [13, 37]. На МРТ у пациентов с логопенической формой ППА обычно выявляется асимметричная атрофия с преимущественным поражением задних отделов височной доли и нижних отделов теменной доли доминантного полушария при относительной сохранности передних корковых отделов [30].

Речевые расстройства у представленной пациентки сочетаются с изменениями в эмоциональной (эмоциональная лабильность, снижение фона настроения) и поведенческой сфере (апатия и снижение эмпатии). У пациен-

тов с аграмматической формой ППА отмечается меньшая выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств на ранних стадиях по сравнению с семантической формой ППА. Однако их спектр и выраженность существенно увеличивается через 2–3 года от начала заболевания, что может свидетельствовать о распространении исходного нейродегенеративного процесса на морфофункционально связанные корковые структуры головного мозга [15, 16, 33, 37]. В происхождении эмоциональных расстройств у пациентов с ППА, помимо структурных нарушений, возможно, играет роль психологическая реакция на прогрессирующий речевой дефект [38].

Пациентке после установления диагноза было начато лечение Акаатином Мемантином. Мемантин (Акаатиол Мемантин, Merz Pharma GmbH & Co.KGaA, Германия) представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Глутамат является возбуждающим медиатором, выброс которого увеличивает энергозатраты постсинаптического нейрона. При нейродегенеративных заболеваниях эксайтотоксичность, связанная с избыточной стимуляцией NMDA-глутаматных рецепторов, приводит к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, затрудняя процессы обучения, а также к истощению энергетических ресурсов клетки, повреждению и гибели нейронов [39, 40]. По данным патоморфологических исследований при ЛВД обнаруживается снижение NMDA-рецепторов в лобной и височной коре [41]. Использование антагониста NMDA-рецепторов Акаатиола Мемантина позволяет дозированно уменьшить активность глутаматергической системы и способствовать улучшению когнитивных функций [39, 42, 43]. Эффективность Акаатиола Мемантина в отношении как когнитивных, так и поведенческих функций была убедительно продемонстрирована в многочисленных международных двойных слепых рандомизированных исследованиях в лечении пациентов с БА, болезнью Паркинсона, деменцией с тельцами Леви и др. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость и сопоставимый с плацебо уровень безопасности [43–45]. Препарат характеризуется ограниченным спектром противопоказаний. Длительный период полувыведения (70 ч) позволяет принимать препарат один раз в сутки. В связи с этим представляется обоснованной возможность применения Акаатиола Мемантина при ЛВД.

По результатам открытого исследования на фоне применения 20 мг Акаатиола Мемантина в течение 26 нед. у пациентов с аграмматической формой ППА была отмечена стабилизация состояния как в отношении поведенческих, так и речевых функций [46]. В пилотном плацебо-контролируемом исследовании N. Johnson et al. была показана меньшая степень прогрессирования речевых нарушений у пациентов с ППА при сравнении с плацебо при оценке по специализированной речевой шкале [47]. В 2015 г. был опубликован метаанализ эффективности Акаатиола Мемантина на основании двух рандомизированных клинических исследований, в которые были включены 130 пациентов с разными клиническими формами ЛВД. Было показано, что Акаатиол Мемантин достоверно улучшает общее клиническое впечатление по сравнению с

плацебо. Хотя не было отмечено эффективности препарата в отношении когнитивной сферы, в группе Акаатиола Мемантина была показана тенденция к улучшению по поведенческим шкалам по сравнению с плацебо. Таким образом, был сделан вывод, что Акаатиол Мемантин может быть эффективен для лечения ЛВД. Учитывая небольшой размер выборки, а также генетическую и патоморфологическую гетерогенность ЛВД, необходимы дальнейшие исследования. Следует отметить, что во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата [48].

При ЛВД не наблюдается клинически значимой дисфункции ацетилхолинергической системы. В отдельных исследованиях было показано, что ингибиторы холинэстеразы не эффективны у пациентов с ЛВД и даже могут ухудшать поведенческие функции [49].

Ряд исследований свидетельствует о дисфункции серотонинергической системы при ЛВД (снижение количества 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}-рецепторов в орбитомедиальной лобной, поясной и височной коре и гибель нейронов ядра шва) [41, 50]. Это обосновывает перспективность использования ингибиторов обратного захвата серотонина при ЛВД. В отдельных плацебо-контролируемых исследованиях был отмечен положительный эффект терапии препаратов данной фармакологической группы на поведенческие функции. В то же время серотонинергические препараты не оказывают влияния на когнитивные функции и функциональный статус пациентов [51].

Хотя в отдельных описаниях серии случаев был отмечен положительный эффект антипсихотических препаратов в отношении коррекции поведенческих симптомов при ЛВД, контролируемых исследований их эффективности не проводилось [52]. В связи с тем что прием нейролептиков может быть связан с высоким риском экстрапирамидных побочных эффектов, к которым пациенты с ЛВД особенно уязвимы, их следует принимать с осторожностью и в минимальных дозировках [53]. Предпочтительнее применять атипичные нейролептики.

У нашей пациентки мы добились относительной стабилизации состояния на фоне медикаментозной терапии. Большое значение при ведении пациентов с ЛВД имеют немедикаментозные методы лечения. В отсутствие терапии, изменяющей течение ЛВД, важно определить стратегии, которые способствуют оптимальному качеству жизни как самих пациентов, так их родственников. Эти стратегии должны подбираться с учетом индивидуальных потребностей пациента в зависимости от клинической формы ЛВД и стадии патологического процесса. Важнейший момент лечения – психологическая адаптация пациентов с ЛВД и их родственников к новым условиям жизни. Необходимо проведение беседы с родственниками с предоставлением подробной информации о сути заболевания, его прогнозе, целях и тактике лечения. Немедикаментозные методы лечения могут включать стратегии, направленные на коррекцию и адаптацию поведенческих нарушений (переключение внимания пациента на занятие, приносящее ему удовольствие, поощрение, доброжелательное отношение), на повышение безопасности, связанных с уходом за пациентом (стоп-сигналы или знаки, помещенные на выходную дверь, огра-

ничество доступа к кредитным картам). Кроме того, важными являются мероприятия, направленные на адаптацию коммуникативных способностей пациента (различные методики логопедической коррекции), показана стимуляция умственной деятельности, когнитивный тренинг [54]. Необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (пешие прогулки, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т.д.) [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика эмоционально-поведенческой сферы у пациентов с ЛВД может позволить прогнозировать

течение патологического процесса, оптимизировать симптоматическое лечение и тем самым улучшить качество жизни пациентов и их родственников. Терапии, изменяющей течение ЛВД, не существует. Необходимы дальнейшие исследования для разработки эффективной терапии ЛВД и других нейродегенеративных заболеваний. Однако использование индивидуально подобранной терапии, включающей немедикаментозные методы и симптоматические лекарственные средства, позволяет стабилизировать состояние пациентов.



Поступила / Received 10.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2020

Принята в печать / Accepted 20.10.2020

Список литературы

- Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179.
- Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции. *Неврологический журнал*. 2016;21(6):330–337. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-330-337.
- Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Эмоциональные, аффективные и поведенческие нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):13–17. doi: 10.17116/jnevro20171171113-17.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. *Деменции*. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2011. 272 с. Режим доступа: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencia_Jahno.pdf.
- Seelaar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A., Fox N.C., van Swieten J.C. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):476–486. doi: 10.1136/jnnp.2010.212225.
- Vieira R.T., Caixeta L., Machado S., Silva A.C., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Carta M.G. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013;9:88–95. doi: 10.2174/1745017901309010088.
- Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130–137. doi: 10.3109/09540261.2013.776523.
- Hogan D.B., Jetté N., Fiest K.M., Roberts J.L., Pearson D., Smith E.E. et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: A systematic review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl 1):S96–S109. doi: 10.1017/cjn.2016.25.
- Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A., Neuhaus J. et al. Comparison of family histories in FTL subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65(11):1817–1819. doi: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63.
- Coyle-Gilchrist I.T., Dick K.M., Patterson K., Vazquez Rodriguez P., Wehmann E., Wilcox A. et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736–1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000002638.
- Van Langenhove T., van der Zee J., Gijssels I., Engelborghs S., Vandenbergh R., Vandenbulcke M. et al. Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTL cohort. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):365–373. doi: 10.1001/2013.jamaneurol.181.
- Sieben A., Van Langenhove T., Engelborghs S., Martin J.J., Boon P., Cras P. et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):353–372. doi: 10.1007/s00401-012-1029-x.
- Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
- Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014;19(5):22–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22024292>.
- Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Некогнитивные нервно-психические нарушения при синдроме первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014;19(6):17–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22829578>.
- Cosseddu M., Benussi A., Gazzina S., Alberici A., Dell'Era V., Manes M. et al. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: A longitudinal observational study. *Eur J Neurol*. 2020;27(2):265–272. doi: 10.1111/ene.14071.
- Liljegen M., Naas G., Temlett J., Perry D.C., Rankin K.P., Merrilees J. et al. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):295–300. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3781.
- Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F., Gorno-Tempini M.L., Weiner M.W., Miller B.L. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005;128(11):2612–2625. doi: 10.1093/brain/awh628.
- Woolley J.D., Gorno-Tempini M.L., Seeley W.W., Rankin K., Lee S.S., Matthews B.R., Miller B.L. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007;69(14):1424–1433. doi: 10.1212/01.wnl.0000277461.06715.23.
- Solje E., Aaltokallio H., Koivumaa-Honkanen H., Suhonen N.M., Moilanen V., Kiviharju A. et al. The phenotype of the C9orf72 expansion carriers according to revised criteria for bvFTD. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131817. doi: 10.1371/journal.pone.0131817.
- Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D.A., Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308–2314. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308.
- Kertesz A., Davidson W., Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(1):29–36. doi: 10.1017/s0317167100021053.
- Torralva T., Roca M., Gleichgerricht E., Bekinschtein T., Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1299–1309. doi: 10.1093/brain/awp041.
- Hornberger M., Piguet O., Graham A.J., Nestor P.J., Hodges J.R. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010;74(6):472–479. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cef85d.
- Hornberger M., Wong S., Tan R., Irish M., Piguet O., Kril J. et al. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2012;135(10):3015–3025. doi: 10.1093/brain/awt239.
- Pennington C., Hodges J.R., Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(2):261–268. doi: 10.3233/JAD-2011-101668.
- Hardy C.J., Buckley A.H., Downey L.E., Lehmann M., Zimmerer V.C., Varley R.A. et al. The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):359–371. doi: 10.3233/JAD-150806.
- Burrell J.R., Kiernan M.C., Vucic S., Hodges J.R. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2582–2594. doi: 10.1093/brain/awr195.
- Whitwell J.L., Boeve B.F., Weigand S.D., Senjem M.L., Gunter J.L., Baker M.C. et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur J Neurol*. 2015;22(5):745–752. doi: 10.1111/ene.12675.
- Convery R., Mead S., Rohrer J.D. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019;45(1):6–18. doi: 10.1111/nan.12535.
- Thompson S.A., Patterson K., Hodges J.R. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*. 2003;61(9):1196–1203. doi: 10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8.
- Seeley W.W., Bauer A.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L., Kramer J.H., Weiner M., Rosen H.J. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005;64(8):1384–1390. doi: 10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C.
- Park M.H., Kim E.J., Park K.W., Kwon J.C., Ku B.D., Han S.H. et al. Behavioural and neuropsychiatric disturbance in three clinical subtypes of frontotemporal dementia: a clinical research center for dementia of south Korea-FTD study. *Australas J Ageing*. 2017;36(1):46–51. doi: 10.1111/ajag.12374.
- Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):88–97. doi: 10.1038/nrneuro.2009.216.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 991 p. Available at: https://www.appi.org/diagnostic_and_statistical_manual_of_mental_disorders_dsm-5_fifth_edition.
- Cruts M., Gijssels I., Van Langenhove T., van der Zee J., Van Broeckhoven C. Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTL/ALS spectrum. *Trends Neurosci*. 2013;36(8):450–459. doi: 10.1016/j.tins.2013.04.010.

37. Montembeault M, Brambati S.M., Gorno-Tempini M.L., Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol*. 2018;9:692. doi: 10.3389/fneur.2018.00692.
38. Medina J., Weintraub S. Depression in primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20(3):153–160. doi: 10.1177/0891988707303603.
39. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. (ред.). *Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция*. М.; 2002. 85 с.
40. Mark L.P., Prost R.W., Ulmer J.L., Smith M.M., Daniels D.L., Strottmann J.M. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AINR Am J Neuroradiol*. 2001;22(10):1813–1824. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11733308>.
41. Procter A.W., Qurne M., Francis P.T. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(Suppl. 1):80–84. doi: 10.1159/000051219.
42. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.
43. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333–1341. doi: 10.1056/NEJMoa013128.
44. Winblad B., Jones R., Wirth Y., Stöffler A., Möbius H.J. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20–27. doi: 10.1159/000102568.
45. Aarsland D., Ballard C., Walker Z., Bostrom F., Alves G., Kossakowski K. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):613–618. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2.
46. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., Merrilees J., Neuhaus J., Pavlic D. et al. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(3):211–217. doi: 10.1097/WAD.0b013e318197852f.
47. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S., Gitelman D., Wienecke C., Mesulam M. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(3):308. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d.
48. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2883–2885. doi: 10.2147/NDT.S94430.
49. Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtry A., Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(1):84–87. doi: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33.
50. Franceschi M., Anchisi D., Pelati O., Zuffi M., Matarrese M., Moresco R.M. et al. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol*. 2005;57(2):216–225. doi: 10.1002/ana.20365.
51. Herrmann N., Black S.E., Chow T., Cappell J., Tang-Wai D.F., Lancôt K.L. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(9):789–797. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823033f3.
52. Curtis R.C., Resch D.S. Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(3):384–385. doi: 10.1097/00004714-200006000-00018.
53. Pijnenburg Y.A., Sampson E.L., Harvey R.J., Fox N.C., Rossor M.N. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(1):67–72. doi: 10.1002/gps.774.
54. Korte K.B., Rogalski E.J. Behavioural interventions for enhancing life participation in behavioural variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):237–245. doi: 10.3109/09540261.2012.751017.
55. Cheng S.T., Chow P.K., Song Y.Q., Yu E.C., Chan A.C., Lee T.M., Lam J.H. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(1):63–74. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.060.

References

1. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179.
2. Grishina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Cognitive disorders in behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurologicheskii Zhurnal = Neurological Journal*. 2016;21(6):330–337. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-330-337.
3. Grishina D.A., Yakhno N.N., Zakharov V.V. Emotional, affective and behavioral disorders in a behavioral variant of frontotemporal dementia. *Zhurnal nevrologii, psikiatrii i in S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):13–17. (In Russ.) doi: 10.17116/nevro20171171113-17.
4. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. *Dementia*. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p. (In Russ.) Available at: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demenciya_Yahno.pdf.
5. Seelaar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A., Fox N.C., van Swieten J.C. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):476–486. doi: 10.1136/jnnp.2010.212225.
6. Vieira R.T., Caixeta L., Machado S., Silva A.C., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Carta M.G. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013;9:88–95. doi: 10.2174/1745017901309010088.
7. Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130–137. doi: 10.3109/09540261.2013.776523.
8. Hogan D.B., Jetté N., Fiest K.M., Roberts J.L., Pearson D., Smith E.E. et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: A systematic review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl. 1):S96–S109. doi: 10.1017/cjn.2016.25.
9. Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A., Neuhaus J. et al. Comparison of family histories in FTL subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65(11):1817–1819. doi: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63.
10. Coyle-Gilchrist I.T., Dick K.M., Patterson K., Vazquez Rodriguez P., Wehmann E., Wilcox A. et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736–1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000002638.
11. Van Langenhove T., van der Zee J., Gijssels I., Engelborghs S., Vandenbergh R., Vandenbulcke M. et al. Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTL cohort. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):365–373. doi: 10.1001/2013.jamaneuro.181.
12. Sieben A., Van Langenhove T., Engelborghs S., Martin J.J., Boon P., Cras P. et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):353–372. doi: 10.1007/s00401-012-1029-x.
13. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
14. Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Primary progressive aphasia syndrome. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2014;19(5):22–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22024292>.
15. Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in patients with primary progressive aphasia syndrome. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2014;19(6):17–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22829578>.
16. Cosseddu M., Benussi A., Gazzina S., Alberici A., Dell'Era V., Manes M. et al. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: A longitudinal observational study. *Eur J Neurol*. 2020;27(2):265–272. doi: 10.1111/ene.14071.
17. Liljegen M., Naasan G., Temlett J., Perry D.C., Rankin K.P., Merrilees J. et al. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):295–300. doi: 10.1001/jamaneuro.2014.3781.
18. Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F., Gorno-Tempini M.L., Weiner M.W., Miller B.L. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005;128(11):2612–2625. doi: 10.1093/brain/awh628.
19. Woolley J.D., Gorno-Tempini M.L., Seeley W.W., Rankin K., Lee S.S., Matthews B.R., Miller B.L. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007;69(14):1424–1433. doi: 10.1212/01.wnl.0000277461.06713.23.
20. Solje E., Aaltokallio H., Koivumaa-Honkanen H., Suhonen N.M., Moilanen V., Kivihaara J. et al. The phenotype of the C9orf72 expansion carriers according to revised criteria for bvFTD. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131817. doi: 10.1371/journal.pone.0131817.
21. Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D.A., Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308–2314. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308.
22. Kertesz A., Davidson W., Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(1):29–36. doi: 10.1017/s03171716100021053.
23. Torralva T., Roca M., Gleichgerricht E., Bekinschtein T., Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1299–1309. doi: 10.1093/brain/awp041.
24. Hornberger M., Piguet O., Graham A.J., Nestor P.J., Hodges J.R. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010;74(6):472–479. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cf85d.
25. Hornberger M., Wong S., Tan R., Irish M., Piguet O., Kiri J. et al. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2012;135(10):3015–3025. doi: 10.1093/brain/awt239.
26. Pennington C., Hodges J.R., Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(2):261–268. doi: 10.3233/JAD-2011-101668.
27. Hardy C.J., Buckley A.H., Downey L.E., Lehmann M., Zimmerer V.C., Varley R.A. et al. The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):359–371. doi: 10.3233/JAD-150806.
28. Burrell J.R., Kiernan M.C., Vucic S., Hodges J.R. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2582–2594. doi: 10.1093/brain/awr195.
29. Whitwell J.L., Boeve B.F., Weigand S.D., Senjem M.L., Gunter J.L., Baker M.C. et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur J Neurol*. 2015;22(5):745–752. doi: 10.1111/ene.12675.

30. Convery R., Mead S., Rohrer J.D. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019;45(1):6–18. doi: 10.1111/nan.12535.
31. Thompson S.A., Patterson K., Hodges J.R. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology.* 2003;61(9):1196–1203. doi: 10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8.
32. Seeley W.W., Bauer A.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L., Kramer J.H., Weiner M., Rosen H.J. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology.* 2005;64(8):1384–1390. doi: 10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C.
33. Park M.H., Kim E.J., Park K.W., Kwon J.C., Ku B.D., Han S.H. et al. Behavioural and neuropsychiatric disturbance in three clinical subtypes of frontotemporal dementia: a clinical research center for dementia of south Korea-FTD study. *Australas J Ageing.* 2017;36(1):46–51. doi: 10.1111/ajag.12374.
34. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(2):88–97. doi: 10.1038/nrneuro.2009.216.
35. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 991 p. Available at: https://www.appi.org/diagnostic_and_statistical_manual_of_mental_disorders_dsm-5_fifth_edition.
36. Cruts M., Gijssels I., Van Langenhove T., van der Zee J., Van Broeckhoven C. Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTL/ALS spectrum. *Trends Neurosci.* 2013;36(8):450–459. doi: 10.1016/j.tins.2013.04.010.
37. Montembeault M., Brambati S.M., Gorno-Tempini M.L., Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol.* 2018;9:692. doi: 10.3389/fneur.2018.00692.
38. Medina J., Weintraub S. Depression in primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007;20(3):155–160. doi: 10.1177/0891988707303603.
39. Damulin I.V., Yakhno N.N. (ed). *Alzheimer's disease and vascular dementia.* Moscow; 2002. 85 p. (In Russ.)
40. Mark L.P., Prost R.W., Ulmer J.L., Smith M.M., Daniels D.L., Strottmann J.M. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(10):1813–1824. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11733308>.
41. Procter A.W., Qurne M., Francis P.T. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(Suppl. 1):80–84. doi: 10.1159/000051219.
42. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.
43. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1333–1341. doi: 10.1056/NEJMoa013128.
44. Winblad B., Jones R., Wirth Y., Stöffler A., Möbius H.J. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(1):20–27. doi: 10.1159/000102568.
45. Aarsland D., Ballard C., Walker Z., Bostrom F., Alves G., Kossakowski K. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):613–618. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2.
46. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., Merrilees J., Neuhaus J., Pavlic D. et al. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23(3):211–217. doi: 10.1097/WAD.0b013e318197852f.
47. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S., Gitelman D., Wienecke C., Mesulam M. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(3):308. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d.
48. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2883–2885. doi: 10.2147/NDT.S94430.
49. Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtry A., Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(1):84–87. doi: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33.
50. Franceschi M., Anchisi D., Pelati O., Zuffi M., Matarrese M., Moresco R.M. et al. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol.* 2005;57(2):216–225. doi: 10.1002/ana.20365.
51. Herrmann N., Black S.E., Chow T., Cappell J., Tang-Wai D.F., Lanctôt K.L. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(9):789–797. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823033f3.
52. Curtis R.C., Resch D.S. Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(3):384–385. doi: 10.1097/00004714-200006000-00018.
53. Pijnenburg Y.A., Sampson E.L., Harvey R.J., Fox N.C., Rossor M.N. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobe degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18(1):67–72. doi: 10.1002/gps.774.
54. Kortte K.B., Rogalski E.J. Behavioural interventions for enhancing life participation in behavioural variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(2):237–245. doi: 10.3109/09540261.2012.751017.
55. Cheng S.T., Chow P.K., Song Y.Q., Chan A.C., Lee T.M., Lam J.H. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(1):63–74. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.060.

Информация об авторах:

Гришина Динара Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; врач-невролог, Российский геронтологический научно-клинический центр, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; e-mail: dstepkina@mail.ru

Шпилюкова Юлия Александровна, врач-невролог, аспирантка, отделение нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Локшина Анастасия Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; врач-невролог, Российский геронтологический научно-клинический центр, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; e-mail: aloksh@mail.ru

Федотова Екатерина Юрьевна, д.м.н., заведующая 5-м неврологическим (нейрогенетическим) отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Information about the authors:

Dinara A. Grishina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; Neurologist, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, 1st Leonova St., Moscow, 129226, Russia; e-mail: dstepkina@mail.ru

Yuliya A. Shpilyukova, Neurologist, Postgraduate Student, Department of Neurogenetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center of Neurology"; 80, Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Anastasia B. Lokshina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; Neurologist, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, 1st Leonova St., Moscow, 129226, Russia; e-mail: aloksh@mail.ru

Ekaterina Yu. Fedotova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the 5th Neurology (Neurogenetics) Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center of Neurology"; 80, Volokolamskoye Shosse Moscow, 125367, Russia; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Туннельные синдромы запястного и кубитального каналов как наиболее распространенные варианты компрессионных невропатий верхних конечностей

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

Туннельные невропатии верхних и нижних конечностей относятся к поражениям периферической нервной системы и достаточно часто встречаются в клинической практике. Развитие туннельного синдрома связано со сдавлением, ущемлением нерва в узких анатомических пространствах (анатомический туннель). Основными клиническими проявлениями синдромов компрессии нервов являются чувствительные, двигательные и трофические нарушения. Описаны основные туннельные невропатии верхних конечностей – их названия и поражаемые нервы. Углубленно рассмотрены основные, часто встречаемые туннельные невропатии верхних конечностей, такие как синдром запястного канала и синдром кубитального канала. В настоящее время синдром запястного канала признан наиболее частой периферической невропатией. Представлены факторы риска, половозрастные особенности, распространенность, заболеваемость синдромом запястного канала и синдромом кубитального канала. Представлен диапазон профессий, при которых определенные действия могут способствовать развитию синдрома запястного канала. Описаны клинические проявления этих туннельных синдромов. Основными клиническими проявлениями синдромов компрессии нервов являются чувствительные, двигательные и трофические нарушения. Рассмотрены течение и признаки синдрома запястного канала, которые можно разделить на три стадии. Показаны основные диагностические методы их исследования. Рассмотрены основные методы консервативного и хирургического лечения этих туннельных синдромов. Отмечено, что при синдроме кубитального канала чаще требуется хирургическое лечение. Более углубленно рассмотрен вопрос использования комбинации тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в лечении туннельных невропатий. Представлен клинический случай эффективного консервативного лечения синдрома запястного канала.

Ключевые слова: туннельные невропатии, синдром запястного канала, синдром кубитального канала, факторы риска, консервативное и хирургическое лечение, витамины группы В

Для цитирования: Пизова Н.В. Туннельные синдромы запястного и кубитального каналов как наиболее распространенные варианты компрессионных невропатий верхних конечностей. *Медицинский совет*. 2020;(19):52–60. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-52-60.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Carpal and cubital tunnel syndromes as the most common variants of upper extremity compression neuropathies

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

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

Abstract

Upper and lower extremity tunnel neuropathies are classified as the peripheral nervous system disorders and are quite common in clinical practice. The development of tunnel syndrome is associated with compression, entrapment of the nerve in the narrow anatomical spaces (anatomical tunnel). Sensory, motor, and trophic disorders are the main clinical manifestations of the nerve compression syndromes. The article describes the main upper extremity tunnel neuropathies, their names and affected nerves. The main common upper extremity tunnel neuropathies such as carpal tunnel syndrome and cubital tunnel syndrome are considered in depth. The carpal tunnel syndrome is currently recognized as the most common peripheral neuropathy. Risk factors, gender and age characteristics, prevalence, incidence of carpal tunnel syndrome and cubital canal syndrome are presented. A scope of specialized skills comprising certain motions that can contribute to the development of carpal tunnel syndrome is presented. The clinical manifestations of these tunnel syndromes are described. Sensory, motor, and trophic disorders are the main clinical manifestations of nerve compression syndromes. The course and signs of carpal tunnel syndrome that can be divided into three stages are provided. The main diagnostic methods for the syndrome examination are shown. The article provides the main conservative and surgical methods for the treatment of these tunnel syndromes. It was noted that the cubital canal syndrome requires surgical treatment more often. The issue of using thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination for the treatment of tunnel neuropathies is considered in more depth. A clinical case of effective conservative treatment for the carpal tunnel syndrome is discussed.

Keywords: tunnel neuropathies, carpal tunnel syndrome, cubital tunnel syndrome, risk factors, conservative and surgical treatment, vitamin B complex

For citation: Pizova N.V. Carpal and cubital tunnel syndromes as the most common variants of upper extremity compression neuropathies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):52–60. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-52-60.

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

ВВЕДЕНИЕ

Туннельные невропатии – поражения периферической нервной системы, которые достаточно часто встречаются в клинической практике [1]. Эти состояния составляют 1/3 от заболеваний периферической нервной системы. В настоящее время описано более 30 форм туннельных невропатий [2]. Туннельный синдром (синонимы: туннельная невропатия, компрессионно-ишемическая невропатия, ловушечная невропатия, капканый синдром) обозначается как комплекс определенных клинических проявлений, обусловленных сдавлением, ущемлением нерва в узких анатомических пространствах (анатомический туннель). Стенки анатомического туннеля являются естественными анатомическими структурами (кости, сухожилия, мышцы), и в норме через туннель свободно проходят периферические нервы и сосуды. Но при определенных патологических условиях канал сужается, возникает нервно-канальный конфликт. Основными клиническими проявлениями синдромов компрессии нервов являются чувствительные, двигательные и трофические нарушения. Диагноз устанавливается на основании анамнеза и физического обследования, а также результатов электрофизиологических исследований и визуализации [1].

По срокам развития выделяют острые (симптомы развиваются в течение от нескольких дней до 4 нед.), подострые (развиваются в течение нескольких недель) и хронические, в т. ч. рецидивирующие (развиваются в течение нескольких месяцев или лет), туннельные невропатии.

ОСНОВНЫЕ ТУННЕЛЬНЫЕ НЕВРОПАТИИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Синдром запястного канала на сегодняшний день является наиболее распространенным и наиболее важным синдромом компрессии периферических нервов. Как правило, его можно диагностировать только на основании анамнеза, физического осмотра, типичных симптомов и признаков. Тем не менее его часто ошибочно принимают за синдром поражения седьмого спинномозгового корешка (C7) или за «нарушение кровообращения» (болезнь Рейно). Синдром кубитального канала, также называемый локтевой невропатией локтевого сустава, является вторым по распространенности туннельным синдромом руки [3]. Другие синдромы компрессии встречаются гораздо реже, а некоторые из них спорны (табл. 1).

Основные туннельные невропатии верхних конечностей представлены в табл. 1 [1, 4].

СИНДРОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА

Наиболее частым бывает синдром запястного канала, который составляет 90% всех туннельных невропатий [5] и является одним из наиболее часто диагностируемых заболеваний верхних конечностей [5]. Ожидается, что

● **Таблица 1.** Основные туннельные невропатии верхних конечностей

● **Table 1.** Main upper extremity tunnel neuropathies

Туннельный синдром	Повреждаемый нерв
Синдром запястного канала	Компрессия срединного нерва
Синдром круглого пронатора	Компрессия срединного нерва в верхней трети предплечья в фиброзно-мышечном канале
Синдром супракондильярного отростка плеча	Невропатия срединного нерва в нижней трети плеча в непостоянном «надмыщелковом кольце»
Синдром канала Гийона	Сдавление глубокой ветви локтевого нерва
Синдром кубитального канала	Компрессия локтевого нерва под коллатеральной связкой
Синдром супинатора	Перегиб и сдавление, а также трение задней (глубокой) ветви лучевого нерва
Синдром спирального канала	Компрессия лучевого нерва в спиральном канале
Радиальный туннельный синдром запястья	Компрессионная невропатия поверхностной ветви лучевого нерва
Компрессионно-тракционная невропатия пальцевых (межпальцевых) нервов руки на уровне метакарпофалангеальных сочленений в интер-метакарпальных туннелях	
Невропатия мышечно-кожного нерва при микротравматизации сухожилием двуглавой мышцы плеча	

каждому пятому пациенту, который жалуется на симптомы боли, онемения и покалывания в руках, будет поставлен диагноз «синдром запястного канала» на основании клинического обследования и электрофизиологического тестирования [5].

Синдром запястного канала был впервые описан в 1854 г. Педжетом как посттравматическая ущемленная невропатия лучезапястного сустава [6]. В 1960-х гг. G.S. Phalen популяризировал гораздо более распространенный идиопатический синдром запястного канала и повысил узнаваемость этого синдрома [7]. В настоящее время синдром запястного канала признан наиболее частой периферической невропатией, и ее распространенность составляет 0,2–4% от общей популяции [5, 8, 9].

Данные о его годовой распространенности колеблются от 0,18 до 5% [8, 10, 11]. В среднем синдром запястного канала выявляется у 3,8% населения в целом [5], с частотой 276 на 100 000 в год [12], и чаще встречается у женщин, чем у мужчин, с уровнем распространенности 9,2% у женщин и 6% у мужчин [5, 13]. Результаты почти всех исследований показывают, что синдром запястного канала чаще встречается у женщин, с ежегодной заболеваемостью 1,5 на 1 000 по сравнению с 0,5 на 1 000 у мужчин [14]. Чаще всего наблюдается в возрасте от 40 до 60 лет, однако он был диагностирован у пациентов в возрасте от 20 до 87 лет [5, 7]. Пол также, по-видимому, оказывает влияние на заболеваемость. Показано, что заболеваемость среди женщин достигает пика в возрасте 45–54 лет. Напротив, заболеваемость у мужчин, по-видимому,

продолжает расти с возрастом. Гендерные различия могут быть частично объяснены гормональными факторами, поскольку беременные и кормящие женщины имеют повышенный риск синдрома запястного канала [15, 16]. Снижают заболеваемость, возможно, первый год менопаузы, прием оральных противозачаточных таблеток или заместительная гормональная терапия [17].

За последние 20 лет было проведено огромное количество исследований, изучающих взаимосвязь между синдромом запястного канала и профессиональной деятельностью. Количество исследований в настоящее время настолько велико, что существует ряд опубликованных систематических обзоров этой литературы [18–21]. Описан широкий диапазон профессий, включая такие разнообразные профессии, как рабочие леса, резчики по камню, рабочие бойни, рабочие текстиля, стоматологи и работники супермаркетов, при которых определенные действия могут способствовать развитию синдрома запястного канала. Все их можно разделить на три класса: работы, связанные с использованием вибрационных инструментов, монтажными работами, а также переработкой и упаковкой пищевых продуктов. Многие из этих занятий связаны с длительным или многократным сгибанием и разгибанием запястья [16].

Запястный канал образован удерживателем сгибателей, костями и суставами запястья, покрытыми связками [16, 22]. Срединный нерв в запястном канале разветвляется на конечные чувствительные и двигательные нервы, иннервируя преимущественно ладонную поверхность кожи 1, 2, 3-го и лучевую половину 4-го пальца и мышц тенара. Нередко двигательная ветвь срединного нерва к мышце тенара проходит сквозь толщу удерживателя сгибателя. Эта анатомическая особенность может обусловить избирательное выпадение функций мышц тенара, иннервируемых указательной ветвью при ее сдавлении (чувствительность при этом не нарушена).

Течение и признаки синдрома запястного канала можно разделить на три стадии. На первом этапе пациент просыпается с ощущением онемения или опухшей руки без видимого отека. Пациенты могут чувствовать сильную боль, исходящую от запястья, которая распространяется на плечо, с покалыванием в руке и пальцах, что называется парестетической ночной брахиалгией. Пациенты замечают, что тряска или взмахи руки снимают боль. Вторая стадия включает симптомы, ощущаемые в течение дня. Это особенно заметно, когда пациент выполняет повторяющиеся движения рукой или запястьем или если руки остаются в одном и том же положении в течение длительного времени. Пациенты могут также замечать неуклюжесть, когда держат предметы руками, что приводит к их падению. Третья и последняя стадия наступает с развитием гипотрофии или атрофии возвышения тенара. По достижении этой стадии сенсорные симптомы могут вообще не ощущаться [23]. Многие факторы могут вызывать развитие синдрома запястного канала и включают артрит, сахарный диабет, беременность, гипотиреоз, акромегалию, амилоидоз, ожирение, хронический полиартрит или прием кортикостероидов и

эстрогенов [22, 23]. Так, синдром запястного канала чаще встречается у лиц с диабетической невропатией (30%), чем у лиц без него (14%) [24]. Большое исследование близнецов в Великобритании показало, что коэффициент случайного соответствия составляет 0,46, что свидетельствует о том, что генетические факторы являются факторами риска синдрома запястного канала [25]. Кроме того, в части случаев синдрома запястного канала сообщается о положительном семейном анамнезе. Шведское исследование рассчитало стандартизованный коэффициент заболеваемости синдромом запястного канала у братьев и сестер как 4,08 по сравнению с соотношением 2,06 среди супругов, что снова указывает на генетическое влияние в этиологии этого состояния [26]. Также отмечена связь между синдромом запястного канала и антропометрическими характеристиками, такими как низкий рост, малый размер кисти, увеличенная ширина ладони и больший индекс запястья (глубина/ширина запястья) [27].

Итак, у подавляющего числа больных поднятие рук вверх усиливает симптомы болезни, а опущенное положение рук уменьшает их (тест поднятия конечностей – элевационный). Перкуссия ствола срединного нерва пораженной руки на уровне лучезапястного сустава вызывает иррадиирующие в пальцы боли (симптом Тинеля). Часто проявляется положительный симптом Фалена; особенно часто возникают парестезии в среднем пальце (табл. 2).

● **Таблица 2.** Провокационное тестирование на синдром запястного канала [28]

● **Table 2.** Provocative tests for carpal tunnel syndrome [28]

Провокационный тест	Клиническая презентация при синдроме запястного канала
Тест Фалена (рис. 1)	Сложить тыльные стороны кистей так, чтобы добиться максимального сгибания запястья и удерживать 60 с
Обратный тест Фалена (рис. 2)	Ладони сложить вместе так, чтобы добиться максимального разгибания запястья и удерживать 60 с
Тест Тинеля	Боль или парестезия в распределении срединного нерва, возникающая при перкуссии врачом области запястного канала пациента
Тест сдавления срединного нерва (рис. 3)	Сдавление запястья в области прохождения срединного нерва в течение 30 с вызывает онемение и/или боль в 1–3-м, половине 4-го пальца руки (как при симптоме Тинеля)

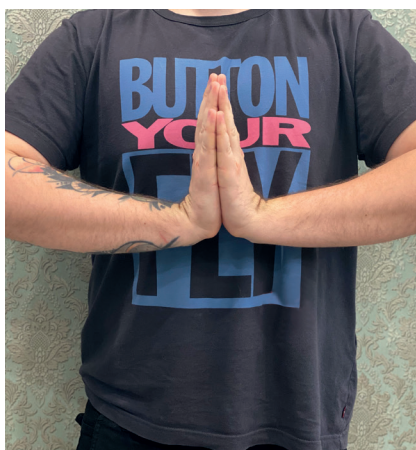
Также используется ультразвуковое исследование (УЗИ) для диагностики. Метаанализ 2011 г. с общим размером выборки 3 131 запястья рассчитал чувствительность и специфичность этого метода как 77,3 и 92,8% соответственно по сравнению с клиническими данными [29].

Основными дифференциальными диагнозами синдрома запястного канала являются синдром поражения корешка C7 (иногда синдром C6) и полиневропатия.

● Рисунок 1. Тест Фалена
● Figure 1. Phalen's test



● Рисунок 2. Обратный тест Фалена
● Figure 2. Reverse Phalen's test



● Рисунок 3. Тест сдавливания срединного нерва
● Figure 3. Median nerve compression test



СИНДРОМ КУБИТАЛЬНОГО КАНАЛА: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА

Синдром кубитального канала – часто встречающаяся невропатия верхней конечности, вызванная ущемлением локтевого нерва в локтевом суставе [30]. Исследования показали, что синдром кубитального канала является второй по распространенности периферической мононевропатией верхней конечности после синдрома запястного канала [31]. Компрессия локтевого нерва на уровне локтевого сустава может локализоваться в двух типичных местах: в канале локтевого нерва (кубитальный канал), образованном бороздой локтевого нерва, расположенной позади медиального надмыщелка плеча, и фиброзной пластинкой, натянутой между медиальным надмыщелком плеча и локтевым отростком, и в месте выхода локтевого нерва из кубитального канала, где он сдавливается фиброзной аркой, натянутой между двумя головками локтевого сгибателя запястья [32]. По данным исследования здоровой популяции было показано, что от 1,8 до 5,9% людей сообщили о симптомах, соответствующих синдрому кубитального канала [33]. Заболеваемость синдромом кубитального канала оценивается в 25 случаев на 100 000 человеко-лет [34], поражая мужчин вдвое чаще, чем женщин [35]. Причины синдрома кубитального канала включают остеоартрит локтевого сустава, сужение удерживателя локтевого канала, наличие медиальных ганглиев локтевого сустава, подвывих, ушиб, а также деформацию локтевого сустава. Однако от 10 до 30% случаев являются идиопатическими [36].

Ранним признаком невропатии являются парестезии, боль или зуд по локтевому краю кисти, в 5-м и локтевой половине 4-го пальца. Пальпация и перкуссия ствола локтевого нерва на уровне локтевого сустава сопровождаются его болезненностью и парестезиями в зоне иннервации локтевого нерва на кисти. По мере развития болезни возникают двигательные расстройства, проявляющиеся слабостью отведения и приведения 5-го и 4-го пальцев, типичным положением пальцев рук по типу когтистой кисти, атрофией мышц гипотенара и межкостных мышц [37, 38].

Предыдущие исследования показали, что атрофия мышц при синдроме кубитального канала встречается в 4 раза чаще, чем при синдроме запястного канала [39].

В диагностике используют тест Тинеля: при поколачивании молоточком над областью прохождения нерва в области медиального надмыщелка возникает боль в латеральной части плеча, иррадиирующая в безымянный палец и мизинец; тест с резким сгибанием локтя, когда появляются парестезии в безымянном пальце и мизинце; тест Питра: положив руку ладонью на стол, больной не может привести последние два пальца к средней линии и не в состоянии поцарапать стол ногтем мизинца [40, 41]. В диагностике синдрома кубитального канала в первую очередь основываются на клиническом обследовании, а также на исследовании нервной проводимости, что помогает подтвердить диагноз.

Наиболее частые дифференциальные диагнозы – острый паралич локтевого нерва, связанный с давлением, после длительного лежания или опоры на локоть, а также острая радикулопатия C8 или T1.

ЛЕЧЕНИЕ ТУННЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ

Лечение туннельных синдромов может быть консервативным и хирургическим. Целью терапии является декомпрессия нервного ствола и восстановление его функций. В качестве патогенетической терапии используются дегидратирующие препараты, лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию в периферических сосудах, препараты для усиления регенерации нервных волокон и улучшения проведения возбуждения в нервно-мышечных синапсах [42]. Применяются физиотерапевтические методы, акупунктура, лечебная физкультура. В качестве консервативных методов используют такие, как шинирование, глюкокортикостероиды, модификацию двигательной активности, нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, витамины группы В, анальгетики (габалентин), венотоники, нейрометаболические средства (препараты альфа-липоевой кислоты), антигипоксанта, антиоксиданты и др.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение синдрома запястного канала рекомендуется пациентам с легкими или умеренными симптомами. Существует множество методов лечения, не связанных с хирургическим вмешательством, однако чаще всего используются шинирование и стероиды, что подтверждается данными различных исследований [43]. В целом лечение, включающее местные инъекции стероидов, эффективно облегчает симптомы, связанные с синдромом запястного канала, на короткое время, поэтому они считаются эффективным краткосрочным лечением [44, 45]. Другие исследования показали эффективность НПВП, таких как напроксен, в краткосрочном обезболивании [46]. Лидокаиновые пластыри также были определены как возможные альтернативные краткосрочные методы лечения, показавшие значительное уменьшение боли после двухнедельного исследования [47]. Ультразвуковая терапия является еще одним альтернативным консервативным лечением, которое, как было показано, имеет положительный эффект при краткосрочном лечении синдрома запястного канала у пациентов с легкими или умеренными симптомами [48]. Исследования с использованием мануальной терапии показали улучшение признаков и симптомов синдрома запястного канала [49].

Витамины группы В обладают широким спектром фармакодинамических свойств и участвуют в качестве коферментных форм в большинстве обменных процессов. Известно, что тиамин (витамин В1) оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, обеспечивает энергией аксоплазматический транспорт, регулирует белковый и углеводный обмен в клетке, влияет на проведение нервного импульса, способствует развитию анальгетического эффекта. Пиридоксин (витамин В6) является кофактором для многих ферментов, действующих в клетках нервной ткани, участвует в синтезе нейромедиаторов, поддерживает синтез транспортных белков в нервах. Кобаламин (витамин В12) влияет на мембранные липиды. В экспериментальных работах показано, что витамин В1 самостоятельно или в комбинации с витаминами В6 и В12 способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса [50, 51]. Кроме того, за счет повышения синтеза протеинов под действием витаминов группы В могут создаваться условия для более успешной регенерации нервных волокон. Выдвинуто также предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов [52]. Использование комбинации тиамина, пиридоксина и цианокобаламина не только хорошо купирует боль, но и устраняет дефицитарную неврологическую симптоматику, связанную с поражением периферической нервной системы (ПНС), – нарушения чувствительности и периферические парезы [53]. Хотя лечебный эффект витаминов группы В в настоящее время не может считаться

окончательно доказанным, существуют клинические и экспериментальные данные об их эффективности в лечении различных поражений периферических нервов.

Одним из комбинированных препаратов витаминов группы В является Ларигама® (ООО «Гротекс») в ампулах по 2 мл раствора для внутримышечного введения (в 1 мл: пиридоксина гидрохлорид 50,0 мг + тиамин гидрохлорид 50,0 мг + цианокобаламин 0,5 мг + [лидокаина гидрохлорид 10,0 мг]). Действие препарата Ларигама определяется свойствами витаминов, входящих в его состав. Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Ларигама применяется в комплексной терапии моно- и полиневропатии различного генеза, дорсалгии, плексопатии, люмбоишалгии, при корешковом синдроме, вызванном дегенеративными изменениями позвоночника¹.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка М. 55 лет. Жалобы на преходящее онемение и парестезии 1–2–3-го пальцев правой кисти, возникающие эпизодически с усилением в ночное время. Ощущение боли в области правого лучезапястного сустава при сгибании и разгибании кисти. Онемение и парестезии усиливаются в ночное и утреннее время, после ночного сна. Длительность заболевания в течение 3 лет. Из профессиональных вредностей: стереотипная повторяющаяся нагрузка на лучезапястный сустав – работа за компьютером, работа на приусадебном дачном участке – стереотипные повторяющиеся движения в лучезапястном суставе. Других отягощающих факторов нет.

В неврологическом статусе минимальная гипотрофия короткой мышцы, отводящей большой палец правой кисти (рис. 4), положительный симптом Тинеля с области лучезапястного сустава. Область предплечья справа безболезненная, при глубокой пальпации – без особенностей.

- **Рисунок 4.** Минимальная гипотрофия короткой мышцы, отводящей большой палец правой кисти
- **Figure 4.** Minimal hypotrophy of the short abductor muscle of the right thumb



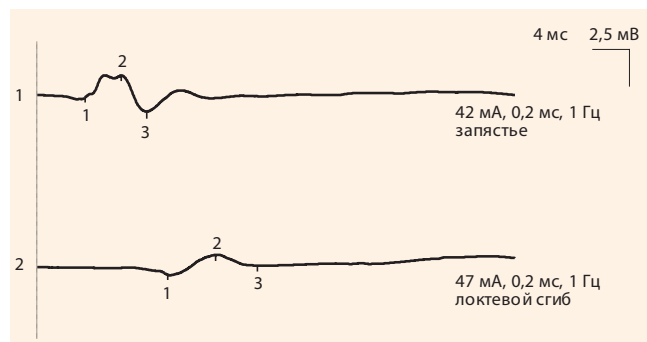
¹ Ларигама – инструкция по применению. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/larigama_15315/.

Изменений со стороны двуглавой мышцы плеча, трехглавой мышцы плеча нет. Тест Фалена положительный справа. Тест Райта – отрицательный, тест Адсона – отрицательный. Сухожильные рефлексы с рук удовлетворительные, средне-живые. Гипестезия болевой и температурной чувствительности в области ладонной поверхности 2–3-го пальцев.

По результатам электрофизиологического исследования (рис. 5) выявлено увеличение терминальной латентности и снижение амплитуды моторного ответа при стимуляции срединного нерва. Сенсорный ответ при стимуляции сенсорных ветвей срединного нерва не зарегистрирован.

● **Рисунок 5.** Электронейромиография срединного нерва до лечения

● **Figure 5.** Pre-treatment median nerve electroneuromyography



При визуализации срединного нерва (рис. 6) по результатам УЗИ выявлено увеличение площади поперечного сечения правого срединного нерва на уровне запястной складки до 32 мм², изменение эхогенности срединного нерва на уровне запястной складки.

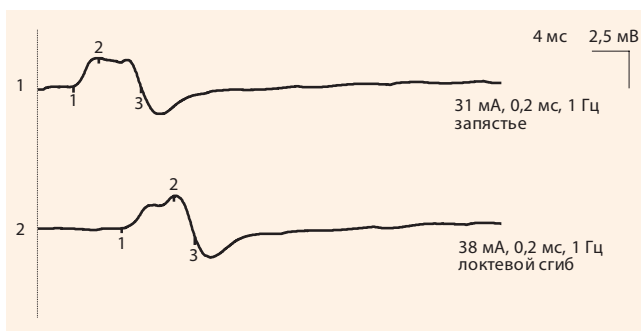
Пациентка в течение 6 мес. получала комбинированную терапию: вначале НПВС перорально в течение 10 дней в сочетании с витаминами группы В – Ларигама по 2 мл в/м 10 дней, с последующим переходом на пероральный прием витаминов группы В, а также компрессы с димексидом, фонофорез с гидрокортизоном, физическую реабилитацию.

Таким образом, на фоне проведенного комплексного консервативного лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности

болевого синдрома, улучшение ночного сна, уменьшение степени выраженности парестезий при сохранении атрофий и улучшение электрофизиологических показателей (уменьшение терминальной латентности, увеличение амплитуды вызванного моторного ответа) (рис. 7).

● **Рисунок 7.** Электронейромиография срединного нерва после лечения

● **Figure 7.** Post-treatment median nerve electroneuromyography



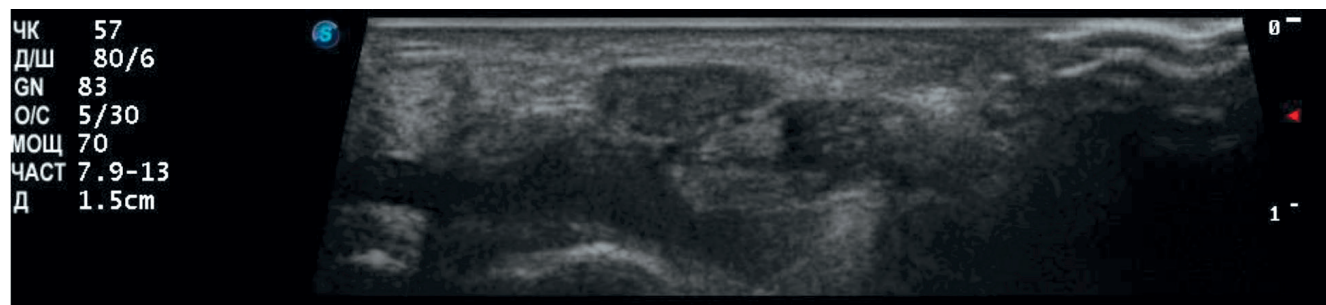
При синдроме кубитального канала большинству пациентов рекомендуется консервативное лечение, однако до 42% случаев требуется хирургическое вмешательство [54]. Согласно исследованию Медицинской школы Вашингтонского университета, 58,7% из 53 401 пациента с синдромом кубитального канала были успешно вылечены с помощью неоперационных подходов [55]. Аналогичным образом L. Padua et al. обнаружили, что примерно половина пациентов с синдромом кубитального канала выздоровели на фоне консервативного лечения [56]. Также отмечено, что ночное наложение шины на локоть может значительно уменьшить симптомы. Однако нет единого мнения относительно оптимального типа или продолжительности шинирования [1].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение синдрома запястного канала заключается в пересечении поперечной связки запястья, что снижает давление на срединный нерв за счет увеличения пространства в канале запястья [57]. Операция рекомендуется большинству пациентов со средним и тяжелым синдромом запястного канала.

● **Рисунок 6.** УЗИ срединного нерва до лечения

● **Figure 6.** Ultrasonography assessment of the median nerve before treatment



Хирургическое лечение при синдроме кубитального канала было впервые описано в 1816 г., и с тех пор используются различные методы лечения, включая декомпрессию, транспозицию и эпикондилэктомию [54, 58, 59]. Операцию следует проводить до развития атрофии мышц, которая в значительной степени необратима [1]. В целом результаты операции по поводу синдрома кубитального канала не так хороши, как результаты операции по поводу синдрома запястного канала [60]. Частота рецидивов синдрома кубитального канала после эндоскопической или открытой декомпрессии составляет 12,2% [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди заболеваний периферической нервной системы в клинической практике нередко встречаются туннельные невропатии верхних и нижних конечностей, развитие которых обусловлено сдавлением или ущемлением нерва в узких анатомических пространствах. Самыми распространенными компрессионно-ишемическими невропатиями рук являются запястный и кубитальный туннельные синдромы. В неврологическом статусе в зависимости от длительности заболевания и

течения могут выявляться различной степени выраженности чувствительные, двигательные или трофические расстройства согласно зоне иннервации нерва. В диагностике как запястного, так и кубитального туннельного синдрома используются клинические тесты (тест Тинеля, Фалена, тест сдавления и др.), а также электронейромиографическое исследование и УЗИ нерва. В терапии туннельных синдромов применяют консервативные и хирургические методы, направленные на декомпрессию нервного ствола и восстановление его функций. В консервативном лечении успешно используется комбинация НПВП с комплексными препаратами витаминов группы В, дегидратирующие препараты, средства, улучшающие микроциркуляцию, усиливающие регенерацию нервных волокон и улучшающие проведение возбуждения в нервно-мышечных синапсах, а также физиотерапевтические методы, акупунктура, лечебная физкультура, шинирование. Хирургическое лечение показано большинству пациентов со средним и тяжелым течением синдромов запястного и кубитального каналов.



Поступила / Received 13.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2020

Принята в печать / Accepted 06.11.2020

Список литературы

- Assmus H., Antoniadis G., Bischoff C. Carpal and cubital tunnel and other, rarer nerve compression syndromes. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(1–2):14–26. doi: 10.3238/arztebl.2015.0014.
- Левин О.С. *Полнейропатии*. М.: МИА; 2005. 495 с.
- Assmus H., Antoniadis G., Bischoff C., Hoffmann R., Martini A.K., Preissler P. et al. Diagnosis and therapy of cubital tunnel syndrome—state of the art. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2009;41(1):2–12. doi: 10.1055/s-0029-1185287.
- Голубев В.Л., Данилов А.Б., Меркулова Д.М., Орлова О.Р. Туннельные синдромы руки. РМЖ. Специальный выпуск «Болевой синдром». 2009;(0):7–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_syndrom/Tunnelynye_syndromy_ruki/.
- Ibrahim I., Khan W.S., Goddard N., Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J.* 2012;6(Suppl. 1):69–76. doi: 10.2174/1874325001206010069.
- Yoshii Y., Zhao C., Amadio P.C. Recent Advances in Ultrasound Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):596. doi: 10.3390/diagnostics10080596.
- Phalen G.S. The carpal-tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg Am.* 1966;48(2):211–228. doi: 10.2106/00004623-196648020-00001.
- Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R., Ornstein E., Ranstam J., Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA.* 1999;282(2):153–158. doi: 10.1001/jama.282.2.153.
- De Krom M.C., Knipschild P.G., Kester A.D., Thijs C.T., Boekkooi P.F., Spaans F. Carpal tunnel syndrome: Prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(4):373–376. doi: 10.1016/0895-4356(92)90038-O.
- Burton C.L., Chen Y., Chesterton L.S., Van der Windt D.A. Trends in the prevalence, incidence, and surgical management of carpal tunnel syndrome between 1993 and 2013: an observational analysis of UK primary care records. *BMJ Open.* 2018;8(6):e020166. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020166.
- Middleton S.D., Anakwe R.E. Carpal tunnel syndrome. *BMJ.* 2014;349:g6437. doi: 10.1136/bmj.g6437.
- Mondelli M., Giannini F., Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology.* 2002;58(2):289–294. doi: 10.1212/wnl.58.2.289.
- Rask M.R. Anterior interosseous nerve entrapment: (Kiloh-Nevin syndrome) report of seven cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;(142):176–181. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/498633/>.
- Stevens J.C., Sun S., Beard C.M., O'Fallon W.M., Kurland L.T. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology.* 1988;38(1):134–138. doi: 10.1212/wnl.38.1.134.
- Nordstrom D.L., Vierkant R.A., DeStefano F., Layde P.M. Risk factors for carpal tunnel syndrome in a general population. *Occup Environ Med.* 1997;54(10):734–740. doi: 10.1136/oem.54.10.734.
- Newington L., Harris E., Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(3):440–453. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.026.
- Solomon D.H., Katz J.N., Bohn R., Mogun H., Avorn J. Nonoccupational risk factors for carpal tunnel syndrome. *J Gen Intern Med.* 1999;14(5):310–314. doi: 10.1046/j.1525-1497.1999.00340.x.
- Palmer K.T., Harris E.C., Coggon D. Carpal tunnel syndrome and its relation to occupation: a systematic literature review. *Occup Med (Lond).* 2007;57(1):57–66. doi: 10.1093/occmed/kql125.
- Mediouni Z., de Roquemaurel A., Dumontier C., Becour B., Garrabe H., Roquelaure Y., Descatha A. Is carpal tunnel syndrome related to computer exposure at work? A review and meta-analysis. *J Occup Environ Med.* 2014;56(2):204–208. doi: 10.1097/JOM.0000000000000080.
- Van Rijn R.M., Huisstede B.M.A., Koes B.W., Burdorf A. Associations between work-related factors and the carpal tunnel syndrome – a systematic review. *Scand J Work Environ Health.* 2009;35(1):19–36. doi: 10.5271/sjweh.1306.
- Barcenilla A., March L.M., Chen J.S., Sambrook P.N. Carpal tunnel syndrome and its relationship to occupation: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(2):250–261. doi: 10.1093/rheumatology/ker108.
- Katz J.N., Simmons B.P. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1807–1812. doi: 10.1056/NEJMcP013018.
- Alfonso C., Jann S., Massa R., Torreggiani A. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci.* 2010;31(3):243–252. doi: 10.1007/s10072-009-0213-9.
- Bährmann A., Zieschang T., Hein G., Oster P. Carpal tunnel syndrome in diabetes mellitus. *Med Klin (Munich).* 2010;105(3):150–154. doi: 10.1007/s00063-010-1024-8.
- Hakim A.J., Cherkas L., El Zayat S., MacGregor A.J., Spector T.D. The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Rheum.* 2002;47(3):275–279. doi: 10.1002/art.10395.
- Hemminki K., Li X., Sundquist K. Familial risks for nerve, nerve root and plexus disorders in siblings based on hospitalisations in Sweden. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(1):80–84. Available at: <https://www.jstor.org/stable/40666036>.
- Mondelli M., Curti S., Farioli A., Aretini A., Ginanneschi F., Greco G., Mattioli S. Anthropometric measurements as a screening test for carpal tunnel syndrome: receiver operating characteristic curves and accuracy. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2015;67(5):691–700. doi: 10.1002/acr.22465.
- Wright A.R., Atkinson R.E. Carpal Tunnel Syndrome: An Update for the Primary Care Physician. *Hawaii J Health Soc Welf.* 2019;78(11 Suppl. 2):6–10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6874691/>.
- Fowler J.R., Gaughan J.P., Ilyas A.M. The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:1089–1094. doi: 10.1007/s11999-010-1637-5.

30. Staples J.R., Calfee R. Cubital tunnel syndrome: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017;25(10):e215–224. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00261.
31. Mondelli M., Grippo A., Mariani M., Baldasseroni A., Ansuini R., Ballerini M. et al. Carpal tunnel syndrome and ulnar neuropathy at the elbow in floor cleaners. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(4):245–253. doi: 10.1016/j.neucli.2006.08.013.
32. Szabo R.M., Kwak C. Natural history and conservative management of cubital tunnel syndrome. *Hand Clin.* 2007;23(3):311–318. doi: 10.1016/j.hcl.2007.05.002.
33. Tonya W., Evanoff B.A., Boyer M.I., Osei D.A. The Prevalence of Cubital Tunnel Syndrome: A Cross-Sectional Study in a U.S. Metropolitan Cohort. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(5):408–416. doi: 10.2106/JBJS.15.01162.
34. Mondelli M., Giannini F., Ballerini M., Ginanneschi F., Martorelli E. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy). *J Neurol Sci.* 2005;234(1–2):5–10. doi: 10.1016/j.jns.2005.02.010.
35. Soltani A.M., Best M.J., Francis C.S., Allan B.J., Panthaki Z.J. Trends in the surgical treatment of cubital tunnel syndrome: an analysis of the national survey of ambulatory surgery database. *J Hand Surg Am.* 2013;38(8):1551–1556. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.04.044.
36. Bozentka D.J. Cubital tunnel syndrome pathophysiology. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;351:90–94. doi: 10.1097/00003086-199806000-00012.
37. Andrews K., Rowland A., Pranjai A., Ebraheim N. Cubital tunnel syndrome: Anatomy, clinical presentation, and management. *J Orthop.* 2018;15(3):832–836. doi: 10.1016/j.jor.2018.08.010.
38. Granger A., Sardi J.P., Iwanaga J., Wilson T.J., Yang L., Loukas M. et al. Osborne's ligament: a review of its history, anatomy, and surgical importance. *Cureus.* 2017;9(3):e1080. doi: 10.7759/cureus.1080.
39. Mallette P., Zhao M., Zurakowski D., Ring D. Muscle atrophy at diagnosis of carpal and cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 2007;32(6):855–858. doi: 10.1016/j.jhsa.2007.03.009.
40. Wojewnik B., Bindra R. Cubital tunnel syndrome – Review of current literature on causes, diagnosis and treatment. *J Hand Microsurg.* 2009;1(2):76–81. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12593-009-0020-9>.
41. Ciccotti M.C., Schwartz M.A., Ciccotti M.G. Diagnosis and treatment of medial epicondylitis of the elbow. *Clin Sports Med.* 2004;23(4):693–705. doi: 10.1016/j.csm.2004.04.011.
42. Пизова Н.В. Клиника, диагностика и терапия некоторых туннельных синдромов верхних конечностей. *PMJ.* 2017;(21):1548–1552. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinika_dagnostika_i_terapiya_nekotoryh_tunnelynyh_sindromov_verhnih_konechnostey/.
43. Shi Q., MacDermid J.C. Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome? A systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2011;6:17. doi: 10.1186/1749-799X-6-17.
44. Ono S., Clapham P.J., Chung K.C. Optimal management of carpal tunnel syndrome. *Int J Gen Med.* 2010;3:255–261. doi: 10.2147/ijgm.S7682.
45. Carlson H., Colbert A., Fryd J., Arnall E., Elliot M., Carlson N. Current options for nonsurgical management of carpal tunnel syndrome. *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5(1):129–142. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20490348/>.
46. Nalamachu S., Crockett R.S., Gammaitoni A.R., Gould E.M. A comparison of the lidocaine patch 5% vs naproxen 500 mg twice daily for the relief of pain associated with carpal tunnel syndrome: a 6-week, randomized, parallel-group study. *MedGenMed.* 2006;8(3):33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17406167/>.
47. Nalamachu S., Nalamasu R., Jenkins J., Marriott T. An Open-Label Pilot Study Evaluating the Effectiveness of the Heated Lidocaine/Tetracaine Patch for the Treatment of Pain Associated with Carpal Tunnel Syndrome. *Pain Pract.* 2014;14(7):607–612. doi: 10.1111/papr.12105.
48. Piravej K., Boonhong J. Effect of ultrasound thermotherapy in mild to moderate carpal tunnel syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(Suppl. 2):100–106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16083171/>.
49. Maddali B., Signorini M., Bassetti M., Del Rosso A., Orlandi M., De Scisciolo G. A manual therapy intervention improves symptoms in patients with carpal tunnel syndrome: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1233–1241. doi: 10.1007/s00296-012-2507-0.
50. Roelofs P., Deyo R., Koes B., Scholten R., van Tulder M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
51. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;421(3):157–164. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01038-X.
52. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):116–120. doi: 10.1007/BF01646858.
53. Баринов А.Н., Махинов К.А., Комарова О.А. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах). *PMJ.* 2016;(24):1650–1656. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Predvaritelnye_rezulyaty_otkrytogo_mnogocentrovogo_vserossiyskogo_nablyudeniya_MINERVA_Milygamma_pri_zabolevaniyah_NERVnoy_sistemy_i_Algicheskikh_sindromah/.
54. Boone S., Gelberman R.H., Calfee R.P. The management of cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 2015;40(9):1897–1904. doi: 10.1016/j.jhsa.2015.03.011.
55. Osei D.A., Groves A.P., Bommarito K., Ray W.Z. Cubital tunnel syndrome: incidence and demographics in a national administrative database. *Neurosurgery.* 2017;80(3):417–420. doi: 10.1093/neuros/nyw061.
56. Padua L., Aprile I., Caliendo P., Foschini M., Mazza S., Tonali P. Natural history of ulnar entrapment at elbow. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(12):1980–1984. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00295-X.
57. Aroori S., Spence R.A. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J.* 2008;77(1):6–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18269111/>.
58. Bartels R.H. History of the surgical treatment of ulnar nerve compression at the elbow. *Neurosurgery.* 2001;49(2):391–399. doi: 10.1097/00006123-200108000-00023.
59. Oertel J., Keiner D., Gaab M.R. Endoscopic decompression of the ulnar nerve at the elbow. *Neurosurgery.* 2010;66(4):817–824. doi: 10.1227/01.NEU.0000367551.41503.58.
60. Caliendo P., La Torre G., Padua R., Giannini F., Padua L. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11):CD006839. doi: 10.1002/14651858.CD006839.pub4.

References

1. Assmus H., Antoniadis G., Bischoff C. Carpal and cubital tunnel and other, rarer nerve compression syndromes. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(1–2):14–26. doi: 10.3238/arztebl.2015.0014.
2. Levin O.S. *Polyneuropathy*. Moscow: MIA; 2005.495 p. (In Russ.)
3. Assmus H., Antoniadis G., Bischoff C., Hoffmann R., Martini A.K., Preissler P. et al. Diagnosis and therapy of cubital tunnel syndrome—state of the art. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2009;41(1):2–12. doi: 10.1055/s-0029-1185287.
4. Golubev V.L., Danilov A.B., Merkulova D.M., Orlova O.R. Hand tunnel syndromes. *RMZH. Spetsialnyy vypusk "Bolevoy sindrom" = Russian Medical Journal. Special Issue: Pain Syndrome.* 2009;(0):7–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Tunnelynye_sindromy_ruki/.
5. Ibrahim I., Khan W.S., Goddard N., Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J.* 2012;6(Suppl. 1):69–76. doi: 10.2174/1874325001206010069.
6. Yoshii Y., Zhao C., Amadio P.C. Recent Advances in Ultrasound Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):596. doi: 10.3390/diagnostics10080596.
7. Phalen G.S. The carpal-tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg Am.* 1966;48(2):211–228. doi: 10.2106/00004623-196648020-00001.
8. Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R., Ornstein E., Ranstam J., Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA.* 1999;282(2):153–158. doi: 10.1001/jama.282.2.153.
9. De Krom M.C., Knipschild P.G., Kester A.D., Thijs C.T., Boekkooy P.F., Spaans F. Carpal tunnel syndrome: Prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(4):373–376. doi: 10.1016/0895-4356(92)90038-O.
10. Burton C.L., Chen Y., Chesterton L.S., Van der Windt D.A. Trends in the prevalence, incidence, and surgical management of carpal tunnel syndrome between 1993 and 2013: an observational analysis of UK primary care records. *BMJ Open.* 2018;8(6):e020166. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020166.
11. Middleton S.D., Anakwe R.E. Carpal tunnel syndrome. *BMJ.* 2014;349:g6437. doi: 10.1136/bmj.g6437.
12. Mondelli M., Giannini F., Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology.* 2002;58(2):289–294. doi: 10.1212/wnl.58.2.289.
13. Rask M.R. Anterior interosseous nerve entrapment: (Kiloh-Nevin syndrome) report of seven cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;(142):176–181. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/498633/>.
14. Stevens J.C., Sun S., Beard C.M., O'Fallon W.M., Kurland L.T. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology.* 1988;38(1):134–138. doi: 10.1212/wnl.38.1.134.
15. Nordstrom D.L., Vierkant R.A., DeStefano F., Layde P.M. Risk factors for carpal tunnel syndrome in a general population. *Occup Environ Med.* 1997;54(10):734–740. doi: 10.1136/oem.54.10.734.
16. Newington L., Harris E., Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(3):440–453. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.026.
17. Solomon D.H., Katz J.N., Bohn R., Mogun H., Avorn J. Nonoccupational risk factors for carpal tunnel syndrome. *J Gen Intern Med.* 1999;14(5):310–314. doi: 10.1046/j.1525-1497.1999.00340.x.
18. Palmer K.T., Harris E.C., Coggon D. Carpal tunnel syndrome and its relation to occupation: a systematic literature review. *Occup Med (Lond).* 2007;57(1):57–66. doi: 10.1093/occmed/kql125.

19. Mediouni Z., de Roquemaurel A., Dumontier C., Becour B., Garrabe H., Roquelaure Y., Descatha A. Is carpal tunnel syndrome related to computer exposure at work? A review and meta-analysis. *J Occup Environ Med.* 2014;56(2):204–208. doi: 10.1097/JOM.000000000000080.
20. Van Rijn R.M., Huisstede B.M.A., Koes B.W., Burdorf A. Associations between work-related factors and the carpal tunnel syndrome – a systematic review. *Scand J Work Environ Health.* 2009;35(1):19–36. doi: 10.5271/sjweh.1306.
21. Barcenilla A., March L.M., Chen J.S., Sambrook P.N. Carpal tunnel syndrome and its relationship to occupation: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(2):250–261. doi: 10.1093/rheumatology/ker108.
22. Katz J.N., Simmons B.P. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1807–1812. doi: 10.1056/NEJMc013018.
23. Alfonso C., Jann S., Massa R., Torreggiani A. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci.* 2010;31(3):243–252. doi: 10.1007/s10072-009-0213-9.
24. Bahrmann A., Zieschang T., Hein G., Oster P. Carpal tunnel syndrome in diabetes mellitus. *Med Klin (Munich).* 2010;105(3):150–154. doi: 10.1007/s00063-010-1024-8.
25. Hakim A.J., Cherkas L., El Zayat S., MacGregor A.J., Spector T.D. The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Rheum.* 2002;47(3):275–279. doi: 10.1002/art.10395.
26. Hemminki K., Li X., Sundquist K. Familial risks for nerve, nerve root and plexus disorders in siblings based on hospitalisations in Sweden. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(1):80–84. Available at: <https://www.jstor.org/stable/40666036>.
27. Mondelli M., Curti S., Farioli A., Aretini A., Ginanneschi F., Greco G., Mattioli S. Anthropometric measurements as a screening test for carpal tunnel syndrome: receiver operating characteristic curves and accuracy. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2015;67(5):691–700. doi: 10.1002/acr.22465.
28. Wright A.R., Atkinson R.E. Carpal Tunnel Syndrome: An Update for the Primary Care Physician. *Hawaii J Health Soc Welf.* 2019;78(11 Suppl. 2):6–10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6874691/>.
29. Fowler J.R., Gaughan J.P., Ilyas A.M. The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:1089–1094. doi: 10.1007/s11999-010-1637-5.
30. Staples J.R., Calfee R. Cubital tunnel syndrome: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017;25(10):e215–224. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00261.
31. Mondelli M., Grippo A., Mariani M., Baldasseroni A., Ansuini R., Ballerini M. et al. Carpal tunnel syndrome and ulnar neuropathy at the elbow in floor cleaners. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(4):245–253. doi: 10.1016/j.neucli.2006.08.013.
32. Szabo R.M., Kwak C. Natural history and conservative management of cubital tunnel syndrome. *Hand Clin.* 2007;23(3):311–318. doi: 10.1016/j.hcl.2007.05.002.
33. Tonya W., Evanoff B.A., Boyer M.I., Osei D.A. The Prevalence of Cubital Tunnel Syndrome: A Cross-Sectional Study in a U.S. Metropolitan Cohort. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(5):408–416. doi: 10.2106/JBJS.15.01162.
34. Mondelli M., Giannini F., Ballerini M., Ginanneschi F., Martorelli E. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy). *J Neurol Sci.* 2005;234(1–2):5–10. doi: 10.1016/j.jns.2005.02.010.
35. Soltani A.M., Best M.J., Francis C.S., Allan B.J., Panthaki Z.J. Trends in the surgical treatment of cubital tunnel syndrome: an analysis of the national survey of ambulatory surgery database. *J Hand Surg Am.* 2013;38(8):1551–1556. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.04.044.
36. Bozentka D.J. Cubital tunnel syndrome pathophysiology. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;351:90–94. doi: 10.1097/00003086-199806000-00012.
37. Andrews K., Rowland A., Pranlal A., Ebraheim N. Cubital tunnel syndrome: Anatomy, clinical presentation, and management. *J Orthop.* 2018;15(3):832–836. doi: 10.1016/j.jor.2018.08.010.
38. Granger A., Sardi J.P., Iwanaga J., Wilson T.J., Yang L., Loukas M. et al. Osborne's ligament: a review of its history, anatomy, and surgical importance. *Cureus.* 2017;9(3):e1080. doi: 10.7759/cureus.1080.
39. Mallette P., Zhao M., Zurakowski D., Ring D. Muscle atrophy at diagnosis of carpal and cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 2007;32(6):855–858. doi: 10.1016/j.jhsa.2007.03.009.
40. Wojewnik B., Bindra R. Cubital tunnel syndrome – Review of current literature on causes, diagnosis and treatment. *J Hand Microsurg.* 2009;1(2):76–81. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12593-009-0020-9>.
41. Ciccotti M.C., Schwartz M.A., Ciccotti M.G. Diagnosis and treatment of medial epicondylitis of the elbow. *Clin Sports Med.* 2004;23(4):693–705. doi: 10.1016/j.csm.2004.04.011.
42. Pizova N.V. Clinic, diagnostics and therapy of some tunnel syndromes of the upper limbs. *RMZH = RMJ.* 2017;21:1548–1552. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinika_diagnostika_i_terapiya_nekotoryh_tunnelynyh_sindromov_verhniyh_konechnostey/.
43. Shi Q., MacDermid J.C. Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome? A systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2011;6:17. doi: 10.1186/1749-799X-6-17.
44. Ono S., Clapham P.J., Chung K.C. Optimal management of carpal tunnel syndrome. *Int J Gen Med.* 2010;3:255–261. doi: 10.2147/ijgm.s7682.
45. Carlson H., Colbert A., Fryd J., Arnall E., Elliot M., Carlson N. Current options for nonsurgical management of carpal tunnel syndrome. *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5(1):129–142. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20490348/>.
46. Nalamachu S., Crockett R.S., Gammaitoni A.R., Gould E.M. A comparison of the lidocaine patch 5% vs naproxen 500 mg twice daily for the relief of pain associated with carpal tunnel syndrome: a 6-week, randomized, parallel-group study. *MedGenMed.* 2006;8(3):33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17406167/>.
47. Nalamachu S., Nalamasu R., Jenkins J., Marriott T. An Open-Label Pilot Study Evaluating the Effectiveness of the Heated Lidocaine/Tetracaine Patch for the Treatment of Pain Associated with Carpal Tunnel Syndrome. *Pain Pract.* 2014;14(7):607–612. doi: 10.1111/papr.12105.
48. Piravej K., Boonhong J. Effect of ultrasound thermotherapy in mild to moderate carpal tunnel syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(Suppl. 2):100–106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16083171/>.
49. Maddali B., Signorini M., Bassetti M., Del Rosso A., Orlandi M., De Scisciolo G. A manual therapy intervention improves symptoms in patients with carpal tunnel syndrome: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1233–1241. doi: 10.1007/s00296-012-2507-0.
50. Roelofs P., Deyo R., Koes B., Scholten R., van Tulder M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
51. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;421(3):157–164. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01038-X.
52. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):116–120. doi: 10.1007/BF01646858.
53. Barinov A.N., Makhinov K.A., Komarova O.A. Preliminary results of Russian open-label multicenter study MINERVA (Milgamma for neurological disorders and pain syndromes). *RMJ.* 2016;24:1650–1656. Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Predvaritelnyye_rezulytaty_otkrytogo_mnogocentrovogo_ysereossiyskogo_nablyudeniya_MINERVA_Milgamma_pri_zabolevaniyah_NERVnoy_sistemy_i_Algicheskikh_sindromah/.
54. Boone S., Gelberman R.H., Calfee R.P. The management of cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 2015;40(9):1897–1904. doi: 10.1016/j.jhsa.2015.03.011.
55. Osei D.A., Groves A.P., Bommarito K., Ray W.Z. Cubital tunnel syndrome: incidence and demographics in a national administrative database. *Neurosurgery.* 2017;80(3):417–420. doi: 10.1093/neuros/nyw061.
56. Padua L., Aprile I., Caliendo P., Foschini M., Mazza S., Tonalì P. Natural history of ulnar entrapment at elbow. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(12):1980–1984. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00295-X.
57. Aroori S., Spence R.A. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J.* 2008;77(1):6–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18269111/>.
58. Bartels R.H. History of the surgical treatment of ulnar nerve compression at the elbow. *Neurosurgery.* 2001;49(2):391–399. doi: 10.1097/00006123-200108000-00023.
59. Oertel J., Keiner D., Gaab M.R. Endoscopic decompression of the ulnar nerve at the elbow. *Neurosurgery.* 2010;66(4):817–824. doi: 10.1227/01.NEU.0000367551.41503.58.
60. Caliendo P., La Torre G., Padua R., Giannini F., Padua L. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11):CD006839. doi: 10.1002/14651858.CD006839.pub4.

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:

Nataliya V. Pizova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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; e-mail: pizova@yandex.ru

Актуальность применения препаратов первой линии терапии рассеянного склероза в современных условиях

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

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

Резюме

Рассеянный склероз (РС) – 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. В настоящее время в практике неврологов активно используется патогенетическая иммуномодулирующая терапия для профилактики обострений и прогрессирования РС. Традиционно выделяют ремитирующий, вторично прогрессирующий и первично прогрессирующий РС. «Золотым стандартом» лечения после постановки диагноза при ремитирующем течении РС являются препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), первой линии – глатирамера ацетат (ГА) и β -интерфероны (β -ИНФ). Эти препараты применяются уже более 20 лет и доказали свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в длительных непрерывных наблюдательных клинических исследованиях. Важно отметить, что терапия должна быть начата максимально рано, с момента постановки диагноза, т. к. у большинства пациентов даже при стабильной клинической картине и отсутствии симптомов заболевание прогрессирует. С течением времени это может приводить к появлению стойкого необратимого неврологического дефицита и инвалидизации. В настоящее время российские неврологи имеют около 20 препаратов, большинство входит в перечень жизненно необходимых, часть из них входит в программу «14 высокозатратных нозологий» (14ВЗН). Пациенты получают лечение бесплатно. Использование активных иммуномодулирующих препаратов требует мониторинга состояния пациента квалифицированными специалистами – неврологами. В данной статье представлены результаты клинических исследований Тимексона (глатирамера ацетат) и Теберифа (интерферон бета-1а) у пациентов с ремитирующим РС и рассмотрены вопросы назначения препаратов первой линии, переключение с одной терапии на другую в рамках первой линии, мониторинга эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: ремитирующий рассеянный склероз, ПИТРС, глатирамера ацетат, интерферон бета-1а, иммуномодулирующая терапия

Для цитирования: Лашч Н.Ю. Актуальность применения препаратов первой линии терапии рассеянного склероза в современных условиях. *Медицинский совет*. 2020;(19):62–68. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-62-68.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Relevance of first-line drugs for treatment of multiple sclerosis in present-day conditions

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 demyelinating disease of young employable people. Demyelination develops as a result of the autoimmune mechanisms of the damage to nerve fibers, while the neurodegenerative changes in the brain matter begin from the first days of the disease. MS in most cases has a wavy course (periods of exacerbations and remissions), over time the progression of disease worsens the quality of life of patients. Usually, there are remitting, secondary progressive, and primary progressive MS. The «gold standard» of treatment after the diagnosis of MS is first-line drugs disease-modifying therapies (DMT) of the first line – glatiramer acetate and β -interferons. These drugs have been used for more than 20 years and have proven their effectiveness, safety and good tolerability in long-term continuous observational clinical studies. It is important to note that therapy should be started as early as possible, from the moment of diagnosis, since in most patients, even with a stable clinical picture and no symptoms, the disease progresses. Over time, this can lead to persistent, irreversible neurological deficits and disability. The use of active immune –modulating drugs requires constant monitoring of the patient's condition by qualified neurologists. This article presents the results of clinical trials of Timexon® (glatiramer acetate) and Teberif® (interferon beta-1a) in patients with remitting multiple sclerosis and discusses the issues of prescribing first-line drugs, switching from one therapy to another within the first-line, monitoring the effectiveness and safety of treatment

Keywords: multiple sclerosis, DMT, relapsing remitting multiple sclerosis, safety, efficiency, glatiramer acetate, interferon beta-1a, immunomodulatory therapy

For citation: Lashch N.Yu. Relevance of first-line drugs for treatment of multiple sclerosis in present-day conditions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):62–68. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-62-68.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – загадочная болезнь, причину развития которой ученые ищут и в настоящее время. За последние два десятилетия достигнуты огромные успехи в понимании патогенеза, уточнении критериев диагностики и разработке иммунопатогенетических препаратов. Это тяжелое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) чаще поражает молодых, активных, трудоспособных и полных сил людей. По распространенности среди заболеваний белого вещества ЦНС РС занимает первое место, им страдают около 2,5 млн человек в мире [1], в России их число составляет около 200 тыс. [2]. РС – хроническое прогрессирующее заболевание. Без медицинской поддержки при естественном течении заболевания спустя уже 10 лет после появления первых признаков человек может потерять работоспособность, иметь проблемы при выполнении домашних дел, не может самостоятельно передвигаться и обслуживать себя без посторонней помощи. По данным литературы, через 15 лет от дебюта РС более 50% пациентов имеют инвалидизацию II степени, а при длительности РС более 20 лет – инвалидизацию I степени [3]. При этом раннее выявление заболевания и назначение современных эффективных лекарственных средств могут существенно замедлить дальнейшее прогрессирование заболевания и позволить людям с РС жить полной жизнью.

В настоящее время в РФ для лечения РС зарегистрировано более 20 препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Несмотря на широкие возможности терапии, остается очень актуальной проблема выбора высокоэффективного и безопасного препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Важно отметить, что терапия должна быть начата максимально рано, с момента постановки диагноза, т. к. у большинства пациентов даже при стабильной клинической картине и отсутствии симптомов заболевание прогрессирует. С течением времени это может приводить к появлению стойкого необратимого неврологического дефицита и инвалидизации. Использование иммуномодулирующих препаратов требует постоянного мониторинга состояния пациента квалифицированными специалистами – неврологами.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Неврологическая симптоматика, формы течения РС многообразны и зависят от локализации поражения, степени активности, индивидуальных особенностей пациента. Наиболее характерными симптомами являются зрительные и чувствительные расстройства, симптомы поражения ствола головного мозга, пирамидная недостаточность, нарушения координации тазовых и когнитивных функций [2, 4]. От 81,2 до 94,5% случаев составляют пациенты с ремитирующим течением РС (РРС), характеризующимся периодами обострения и

клинической стабилизации [2]. Под обострением подразумевают появление новых симптомов (объективно) или новых жалоб пациентов (субъективно), которые появились остро или подостро с длительностью не менее 24 ч. При этом не должно быть лихорадки и признаков инфекционного поражения. Согласно критериям Мак Дональда, понятия «обострение», «атака», «экзацербация» – это синонимы и они характеризуют периоды активности РС [5]. Ремиссия – период стабильного состояния пациента между обострениями, длящийся более 30 дней (1 мес.) [3, 5].

ТЕРАПИЯ РС

Медикаментозная терапия при РС направлена на купирование обострений, изменение течения заболевания и на коррекцию различных симптомов РС. Применение иммуномодулирующих препаратов, изменяющих течение РС, направлено на предупреждение обострений и прогрессирования, замедление темпов нарастания инвалидизации. «Идеальным» критерием эффективности лечения для пациента и врача является отсутствие активности демиелинизирующего процесса (клинических обострений и прогрессирования, активных или новых очагов по данным МРТ головного и спинного мозга), т. е. полный контроль над заболеванием. Однако на сегодняшний день еще не разработан метод лечения, который способен полностью остановить активность аутоиммунного воспаления и нейродегенеративного процесса при РС. Длительная патогенетическая терапия позволяет уменьшить у пациентов количество обострений, снизить скорость прогрессирования и отдалить время стойкой инвалидизации. Более 30 лет назад впервые начали применять ПИТРС, что значительно повлияло на улучшение качества жизни пациентов, дало возможность строить планы на будущее, учиться, делать карьеру, создавать семью, рожать и воспитывать детей.

Первые иммуномодулирующие препараты, изменившие клиническую картину РС, были низкодозные и высокодозные β -интерфероны (с 1993 г.) и глатирамера ацетат (с 1996 г.). Эти препараты доказали свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в длительных непрерывных наблюдательных клинических исследованиях [6–13]. Несмотря на появление новых высокоактивных иммуносупрессивных и моноклональных препаратов, до настоящего времени β -интерфероны и глатирамера ацетат являются «золотым стандартом» и препаратами первой линии при выборе терапии РС.

Во всем мире по истечении срока патентной защиты оригинальные препараты постепенно заменяются на биоаналоги для снижения реальных затрат и обеспечения пациентов ПИТРС. Тенденция наблюдается в РФ при лечении различных неврологических нозологий, в т. ч. и для препаратов, применяемых в лечении РС.

Все пациенты с РРС с 2001 г. по линии закупок Департамента здравоохранения г. Москвы, с 2005 г. – в рамках федеральной программы «Семь высокочувствительных»

ных нозологий» (7ВЗН), а с 2020 г. – по программе «14ВЗН»¹ получают иммунную терапию РС (ПИТРС).

С 2010 г. было начато внедрение в практику воспроизведенных препаратов: зарубежных (β-ИНФ 1b – Экстасия®, Novartis Pharma, Швейцария; β-ИНФ 1a 22 и 44 мкг для подкожного введения (п/к) – Генфаксон® (MR PHARMA, Аргентина), β-ИНФ 1a 30 мкг для внутримышечного применения (в/м), СинноВекс® (CINNAGEN, Иран) и российских биоаналогов²: β-ИНФ 1b, п/к (интерферон бета-1b, ЗАО «Биокад», Инфибета® 9,6 млн МЕ, АО «Генериум»), β-ИНФ 1a 22 и 44 мкг, п/к (Тебериф®, ЗАО «Биокад») и ГА, п/к (Аксоглатиран ФС® 20 мг, ООО «Натива»; Глатират® 20 мг, АО «Р-Фарм», Тимексон® 20 и 40 мг, п/к, ЗАО «Биокад»). На начальных этапах их применения были отдельные проблемы в переносимости терапии [14, 15], однако эффективность и безопасность биоаналогов была показана в доклинических исследованиях in vitro и in vivo, клинических исследованиях и подтверждена в постмаркетинговых наблюдениях и в рутинной практике [16].

Глатирамера ацетат (ГА). Одним из первых исследований, согласно международным требованиям надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP)³, было проведено сравнение оригинального препарата Копаксон®-Тева («Тева фармацевтическое предприятие ЛТД», Израиль), российского Тимексона (BCD-063, ЗАО «Биокад») и плацебо. С целью доказательства сходной эффективности и безопасности российского биоаналога ГА исследование проводилось по протоколу⁴ «Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное исследование III фазы с использованием активного препарата сравнения и плацебо у пациентов с РРС» [17].

Эффективность терапии РРС, как известно, отражается в частоте обострений, в динамике изменений на МРТ, в отсутствии прогрессирования (оценка EDSS⁵ по шкале Куртцке).

В исследование были включены 158 пациентов с достоверным диагнозом «РРС». Рандомизация в группы «BCD-063», «Копаксон-Тева» и «плацебо» производилась в соотношении 2:2:1 соответственно. При анализе эффективности после 48 нед. терапии было установлено отсутствие различий между группами «BCD-063» и «Копаксон-Тева» по основным показателям. По результатам оценки первичной конечной точки (количества МРТ-подтвержденных обострений на пациента в год) среднее количество обострений в группе «BCD-063»

составило 0,098361 (стандартное отклонение 0,351422), в группе «Копаксон-Тева» – 0,098361 (стандартное отклонение 0,351422), в группе «плацебо» – 0,178571 (стандартное отклонение 0,390021), $p = 1,0$ (нет статистически значимой разницы групп сравнения). Результаты оценки по шкалам EDSS, MSFC⁶ также показали отсутствие различий между группой BCD-063 и группой препарата Копаксон-Тева [17].

Интерферон бета-1a. Эффективное применение препаратов β-ИНФ 1a у пациентов с РРС как с легкой, умеренной, так и с высокой активностью демиелинизирующего процесса было показано более 20 лет назад [13, 18] и подтверждено временем. Однако применение препаратов β-ИНФ 1a ограничено у пациентов с патологией щитовидной железы и печени, а также при наличии в анамнезе судорог, депрессивных эпизодов и других аффективных расстройств [19].

Российский препарат β-ИНФ 1a (BCD-033) по своему составу и дозировкам идентичен оригинальному препарату Ребиф, что было подтверждено сравнительными доклиническими исследованиями in vitro и in vivo⁷.

Доказательство эквивалентной эффективности и безопасности отечественного препарата β-ИНФ 1a (Тебериф, ЗАО «Биокад») по сравнению с оригинальным препаратом Ребиф® («Мерк Сероно С.п.А», Италия) и с плацебо у пациентов с РРС было получено в другом сравнительном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (BCD-033, III фаза)⁸. В многоцентровый проект было включено 163 пациента с диагнозом «РРС» [20]. Рандомизация в группы «Тебериф», «Ребиф» и «плацебо» проводилась в соотношении 1:1:1 соответственно.

При анализе эффективности после 52 нед. исследования была установлена эквивалентность исследуемого препарата и оригинального препарата у пациентов с РРС. По результатам оценки первичной конечной точки – показателю CUA (совокупное количество очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме без двойного сложения) было установлено отсутствие статистически значимых различий ($0,727 \pm 1,042$ и $0,652 \pm 1,059$; $p = 0,7354$, t -критерий Стьюдента) в группах «Тебериф» и «Ребиф» соответственно. По другим показателям МРТ, а также по показателям, связанным с обострениями, не было выявлено статистически значимых различий в группах. Установлен благоприятный профиль безопасности и переносимости Теберифа, сопоставимый с профилем безопасности и переносимости Ребифа [20].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Местные реакции на введение препаратов первой линии являются одними из наиболее распространенных нежелательных явлений. Частота этих явлений колеблется от 40 до 70% всей популяции пациентов с РРС [21, 22].

¹ Федеральный закон №323 – ФЗ от 21.11.2011 в редакции от 31.07.2020 и приказ Департамента здравоохранения Правительства г. Москвы №930 от 30.10.2019 (редакция от 08.04.2020) с изменениями №805 от 11.08.2020. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год». Режим доступа: <http://base.garant.ru/72861778>.

² Биоаналог – воспроизведенное лекарственное средство, которое может содержать такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное биологическое лекарственное средство, использующееся в терапии одних и тех же заболеваний, что и оригинальное биологическое лекарственное средство, оказывающее сходный терапевтический эффект, что и оригинальное биологическое лекарственное средство, но имеющее различную с оригинальным биологическим лекарственным средством терапевтическую эффективность (Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010).

³ Режим доступа: <https://www.ich.org/>.

⁴ ClinicalTrials.gov NCT02753088 и PKI №346 (10.06.13).

⁵ EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации.

⁶ MSFC (Multiple Sclerosis Functional composite) – шкала комплексной оценки функции при РС.

⁷ Отчет «Об экспериментальном изучении специфической активности и физико-химических свойств интерферона β-1a производства ЗАО «БИОКАД».

⁸ ClinicalTrials.gov: NCT02744222.

В клиническом исследовании был установлен благоприятный профиль безопасности для препаратов ГА (BCD-063 и Копаксон-Тева).

При сравнении частоты регистрации отдельных нежелательных явлений (НЯ) в подавляющем большинстве случаев не выявлено достоверных различий. Большинство НЯ были ожидаемы, поскольку наблюдались в ранее проводимых исследованиях ГА. Местные реакции были наиболее распространены (31,15% в группе исследуемого препарата, 25,4% в группе препарата сравнения и в группе плацебо – 9,86%) и представлены покраснением, болью, зудом, жжением, раздражением, онемением, уплотнением в месте введения, локальной гипертермией (или различным сочетанием данных симптомов). В основном все зарегистрированные местные реакции имели 1-ю степень тяжести, несколько реже встречались местные реакции 2-й степени тяжести. Тяжелых местных реакций зарегистрировано не было. Зарегистрированные серьезные НЯ – острый гастроэнтерит и отек Квинке – были единичными случаями, не повлияли на общий профиль безопасности Тимексона.

Профили безопасности препаратов β -ИНФ 1а в клиническом исследовании BCD-033 были аналогичными в группах «Тебериф» и «Ребиф». Зарегистрированные НЯ в виде гриппоподобного синдрома (лихорадка, общая слабость, чувство жара и озноба, головная боль, повышение температуры тела, изменение концентрации ТТГ в крови) и местных реакций (покраснение, зуд, уплотнение в месте инъекции) являются ожидаемыми и характерными для инъекционных препаратов β -ИНФ.

Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности отечественных препаратов BCD-063 (Тимексон) и BCD-033 (Тебериф) (ЗАО «БИОКАД») и оригинальных препаратов, соответственно, Копаксон-Тева и Ребиф® («Мерк Сероно С.п.А.», Италия). Это является важным аспектом для дальнейшего применения в практике для лечения пациентов с РРС.

Препараты первой линии для лечения РС зарегистрированы в РФ по следующим показаниям. ГА (Тимексон 20 мг⁹ и 40 мг¹⁰) применяется для лечения РРС, имеющих одно и более обострение в течение года. Тебериф (β -ИНФ 1а 22 мкг и 44 мкг)¹¹ показан у пациентов с первым эпизодом демиелинизации (если существует высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза) и для лечения пациентов с РРС, у которых заболевание характеризуется двумя или более обострениями за предшествующие два года.

Неуклонный рост числа случаев РС во всем мире, улучшение ранней диагностики, углубление знаний этиологии и патогенеза демиелинизирующих заболеваний способствуют появлению новых групп лекарственных препаратов. Современные ПИТРС позволяют значительно снизить, а иногда полностью контролировать активность демиелинизирующего процесса [2, 3, 17, 20]. У некоторых препаратов статистически достоверно

доказано также влияние на нейродегенеративный компонент аутоиммунного процесса. На современном этапе очень важно индивидуально подобрать препарат для каждого пациента с учетом типа течения, стадии, показателей активности РС, наличия сопутствующей патологии, желания иметь детей, особенностей режима работы и социальной активности индивидуума. Особо хочется обратить внимание на новые и высокоактивные препараты, которые обладают потенциальным риском тяжелых побочных явлений.

Основными критериями выбора препарата из группы ПИТРС являются его эффективность, доказанная в клинических исследованиях, его зарегистрированные показания, персонализированный подход к пациенту и, к сожалению, наличие в регионе.

Сегодня проблем с наличием препаратов первой линии (ГА и β -ИНФ) в РФ нет, но варьирует наличие различных зарегистрированных лекарственных форм, в большей степени связанное с локальным и федеральным финансированием.

В настоящее время выделяют две терапевтические линии, используемые при РС, – индукцию и эскалацию [23]. Метод эскалационной терапии используют большинство неврологов, предпочитая иметь возможность контролировать процесс лечения и, оценивая соотношение пользы/риска, использовать препараты с более благоприятным профилем безопасности, а при неэффективности вначале заменить другим препаратом 1-й линии, а позже решить вопрос о более сильном препарате 2-й линии. Главная цель терапии РС – отсутствие признаков активности (критерий NEDA – “no evidence of disease activity or worsening”) [24]. Чаще в рутинной практике используется NEDA 3 – нет клинической (отсутствие обострений и прогрессирования) и нет МРТ-активности (появление новых и/или активных очаговых изменений в веществе мозга).

Накоплен длительный позитивный опыт при лечении ГА 20 мг п/к ежедневно (15 лет наблюдения, при этом 5 лет практически без обострений) [25]. Есть мнение, что дозировка ГА 40 мг п/к 3 раза в неделю более эффективна, чем 20 мг, и улучшает приверженность к лечению у пациентов за счет уменьшения количества инъекций в неделю [26]. В РФ также накоплен большой положительный опыт применения β -ИНФ. Однако часть пациентов показывает неоптимальный ответ из-за образования нейтрализующих антител (НАТ), которые появляются через 6–18 мес. терапии [27]. В некоторых исследованиях показано влияние фармакогенетических характеристик ГА и β -ИНФ на возможность прогнозирования длительности эффективной терапии [28]. ИНФ- β с осторожностью используют у пациентов с наличием эпилептического синдрома, спастического мышечного тонуса в конечностях, заболеваний щитовидной железы с изменениями показателей функции в крови, артериальной гипертензии, признаков депрессии. При назначении β -ИНФ обязателен регулярный мониторинг в крови уровня печеночных ферментов, лимфоцитов, тромбоцитов, гормонов щитовидной железы, суицидальных мыслей.

⁹ Тимексон® – регистрационное удостоверение ЛП-003875 2017-07-20.

¹⁰ Тимексон® – регистрационное удостоверение ЛП-005103 2018-10-10.

¹¹ Тебериф® – регистрационное удостоверение ЛП-004137 2017-02-13.

Причинами отмены могут быть выраженные местные реакции (уплотнения, липотрофии, зуд, значительные покраснения или синяки) и постоянные, длительные гриппоподобные реакции. Во время терапии ГА возможны также выраженные локальные реакции с развитием липотрофий и некроза кожи, у 5% больных развивается системная реакция (отек Квинке или панические атаки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор терапии первой линии глубоко индивидуален и обусловлен клинической и радиологической активностью при первом обращении пациента с установленным диагнозом. При этом обязательно учитываются противопоказания, характерные для каждого препарата, потенциальный риск для пациента (например, нежелательно назначать таблетированный препарат 1-й линии терифлуномид молодым девушкам, планирующим беременность). Причинами отмены бета-интерферонов могут быть стойкий выраженный гриппоподобный синдром и местные локальные реакции, выраженный спастический мышечный тонус, повышение уровня печеночных ферментов и гормонов щитовидной железы, развитие эпилептического синдрома. При длительном использовании глатирамера ацетата возможно развитие липотрофий в местах инъекций и иногда развитие системной реакции непереносимости по типу панических атак.

Если пациента при выполнении инъекций беспокоит длительная локальная болезненность, то возможно переключение терапии в рамках первой линии (смена инъекционного препарата или перевод на таблетированное средство). Традиционно неврологи сначала используют смену одного препарата на другой из первой линии ПИТРС (вместо β -ИНФ назначают ГА или наоборот) при сохранении активности демиелинизирующего процесса по данным клинического осмотра и МРТ-исследований [2, 3]. Также имеется опыт использования разных β -ИНФ у одного пациента, что связано с разным способом получения интерфероновых препара-

тов и разными вспомогательными наполнителями (например, у некоторых пациентов развивается аллергия на уксусную кислоту). Согласно клиническим рекомендациям, перевод пациента в рамках первой линии при оптимальном ответе возможен при наличии выраженных НЯ, влияющих на качество жизни пациента¹². Однако не стоит забывать, что при наличии высокоактивного РС для предотвращения прогрессирования заболевания и инвалидизации пациента необходим более ранний перевод на терапию второй линии (индукционная тактика лечения). Безопасность лечения в каждом конкретном случае является таким же важным фактором при выборе ПИТРС, как и приверженность пациента терапии. Инъекционные препараты доказали свою эффективность и хорошую переносимость в период их длительного применения. Препарат представляется оптимальным для пациента, если длительное время нет обострений или минимальное их количество, нет прогрессирования и отсутствует отрицательная динамика по данным контрольных МРТ-исследований. В такой ситуации нецелесообразно отменять или заменять препарат. Данная стратегия применяется в отношении всей иммунопатогенетической терапии РС. Очень важна роль лечащего врача, который объясняет пациенту на приеме о необходимости продолжения терапии, о негативных последствиях отмены ПИТРС в виде риска возникновения активности демиелинизирующего процесса, о взаимозаменяемости, безопасности и эффективности воспроизведенных препаратов.

Безусловно, назначение оптимальной терапии является сложной задачей и должно основываться на индивидуальных характеристиках пациента и заболевания, наличии препарата, знаниях механизмов действия лекарственных средств, применении оценки соотношения риска/пользы в каждом конкретном случае.



Поступила / Received 07.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.10.2020

Принята в печать / Accepted 02.11.2020

¹² Проект клинических рекомендаций по рассеянному склерозу, 2018. Режим доступа: https://www.rutrims.org/files/клини_рекРС_2019_3.docx.

Список литературы

- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Baker C, Taylor B.V., Thompson A.J. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with wide-spread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–1024. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768.
- Захарова М.Н. (ред.). *Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения*. М.: Медиа Менте; 2018. 240 с. Режим доступа: <https://www.mmbok.ru/catalog/newrologija/neurology/110022-detail>.
- Гусев Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. (ред.). *Рассеянный склероз*. М.: Реал Тайм; 2011. 528 с. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/rasseyannyj-skleroz>.
- Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938–952. doi: 10.1056/NEJM200009283431307.
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barchof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Байдина Е.В., Бойко А.Н., Брюхов В.В., Гусев Е.И., Дубчак Л.В., Завалишин И.А. и др. Результаты клинического исследования российского биоана-
- лога интерферона β -1b. *Неврологический вестник*. 2010;XLII(1):41–48. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/13579>.
- Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A., Ford C.C., Goldstein J., Lisak R.P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: result of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45(7):1268–1276. doi: 10.1212/wnl.45.7.1268.
- Uitdehaag B., Constantinescu C., Cornelisse P., Jeffery D., Kappos L., Li D. et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow up study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(1):3–14. doi: 10.1177/1756285610391693.
- Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Лаш Н.Ю., Овчаров В.В., Попова Е.В. и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(2):86–92. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/>

- issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/2/031997-72982012237/annotation.
10. Jonson K.P., Ford C.C., Lisakk R.P., Wolinsky J.S. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(1):42–47. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00351.x.
 11. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging measured disease activity and burden in patient with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* 2001;49(3):290–297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11261502/>.
 12. Blumhardt L.D. Interferon beta-1a. In: Hawkins C.P., Wolinsky J.S. (eds.). *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis.* Oxford: Butterworth Heinemann; 2000. pp. 38–70. Available at: <https://www.goodreads.com/book/show/3440239-principles-of-treatments-in-multiple-sclerosis>.
 13. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998;352(9139):1498–1504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9820297/>.
 14. Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Кукель Т.М., Лащ Н.Ю. и др. Опыт применения российского биоаналога интерферона бета-1b (инфибета) в повседневной практике центра рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(10):93–96. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/10/031997-729820131035>.
 15. Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н., Никитин С.С., Спиринов Н.Н., Переседова А.В. (ред.). *Аутоиммунные заболевания в неврологии.* М.: Здоровье человека; 2014. Т. 1, с. 285–344. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23557116>.
 16. Касаткин Д.С., Спиринов Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Спирина Н.Н., Баранова Н.С. Результаты открытого проспективного исследования биоаналогов β-интерферонов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016;116(2):68–73. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2016/2/261997-729820160211/annotation>.
 17. Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Шаранова С.Н., Захарова М.Н., Трифонова О.В., Симанив Т.О. и др. Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамера ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии. Спецвыпуски.* 2016;116(10):61–67. doi: 10.17116/jnevro201611610261-67.
 18. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta 1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001;56(12):1628–1636. doi: 10.1212/wnl.56.12.1628.
 19. Walther E.U., Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology.* 1999;53(8):1622–1627. doi: 10.1212/wnl.53.8.1622.
 20. Бойко А.Н., Босенко Л.П., Васильевский В.В., Волкова Л.И., Захарова М.Н., Котов С.В. и др. Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов интерферона бета-1a для подкожного введения у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии. Спецвыпуски.* 2017;117(2):107–113. doi: 10.17116/jnevro201711722107-113.
 21. Baum K., O'Leary C., Coret Ferrer F., Klímová E., Procházková L., Bugge J. Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1a or 1b. *Mult Scler.* 2007;13(9):1153–1160. doi: 10.1177/1352458507079291.
 22. Edgar C.M., Brunet D.G., Fenton P., McBride E.V., Green P. Lipoatrophy in patient with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci.* 2004;31(1):58–63. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15038472>.
 23. Rieckmann P. Concept of induction and escalating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;277(Suppl. 1):S42–S45. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70012-7.
 24. Nicot R., Bergvali N., Tomic D., Sficas N., Cutter G., Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2014;31(11):1134–1154. doi: 10.1007/s12325-014-0167-z.
 25. Boyko A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy; data of 15 years observation. *Mult Scl and Dem Disor.* 2016;1:14. doi: 10.1186/s40893-016-0015-x.
 26. Wolinsky J.S., Borresen T.E., Dietrich D.W., Wynn D., Sidi J., Steiner J.R. et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three times weekly versus 20 mg daily in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scl and Rel Disor.* 2015;4(4):370–376. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005.
 27. Paolicelli D., Manni A., Iaffaldano A., Lecce V., D'Onghia M., Iaffaldano P., Trojano M. The role of neutralizing antibodies to interferon beta as a biomarker of persistent MRI activity in Multiple sclerosis: a 7 year observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(8):1025–1029. doi: 10.1007/s00228-016-2073-6.
 28. Tsareva E., Kulakova O., Boyko A., Favorova O. Pharmacogenetics of multiple sclerosis: personalized therapy with immunomodulatory drugs. *Pharmacogenet genomics.* 2016;26(3):103–115. doi: 10.1097/FPC.0000000000000194.

References

1. Browne P., Chandraratna D., Angood C., Baker C., Taylor B.V., Thompson A.J. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with wide-spread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022–1024. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768.
2. Zakharova M.N. (ed.). *Multiple sclerosis: issues of diagnosis and treatment.* Moscow: Media Mente; 2018. 240 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mmbok.ru/catalog/newrologija/neurologyo/110022-detail>.
3. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. (eds.). *Multiple sclerosis.* Moscow: Real Taym; 2011. 528 p. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/rasseyannyi-skleroz>.
4. Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938–952. doi: 10.1056/NEJM200009283431307.
5. Thompson A.J., Banwell B.L., Barchof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
6. Baidina E.V., Boyko A.N., Brukhov V.V., Gusev E.I., Dubchak L.V., Zavalishin I.A. et al. Results of clinical study of russian Bioanalogue for interferon-beta-1b. *Nevrologicheskiy vestnik = Neurology bulletin.* 2010;XLI(1):41–48. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/13579>.
7. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A., Ford C.C., Goldstein J., Lisak R.P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: result of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1995;45(7):1268–1276. doi: 10.1212/wnl.45.7.1268.
8. Uitdehaag B., Constantinescu C., Cornelisse P., Jeffry D., Kappos L., Li D. et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow up study. *Ther Adv Neurol Disor.* 2011;4(1):3–14. doi: 10.1177/1756285610391693.
9. Boyko A.N., Davydovskaia M.V., Demina T.L., Lashch N.Iu., Ovcharov V.V., Popova E.V. et al. Efficacy and tolerability of long-term using of glatiramer acetate (copaxone): a 10 year-study in the Moscow Municipal Multiple Sclerosis center. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(2):86–92. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/2/031997-72982012237/annotation>.
10. Jonson K.P., Ford C.C., Lisakk R.P., Wolinsky J.S. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-years data. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(1):42–47. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00351.x.
11. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging measured disease activity and burden in patient with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* 2001;49(3):290–297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11261502/>.
12. Blumhardt L.D. Interferon beta-1a. In: Hawkins C.P., Wolinsky J.S. (eds.). *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis.* Oxford: Butterworth Heinemann; 2000. pp. 38–70. Available at: <https://www.goodreads.com/book/show/3440239-principles-of-treatments-in-multiple-sclerosis>.
13. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998;352(9139):1498–1504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9820297/>.

14. Popova E.V., Boyko A.N., Davydovskaya M.V., Demina T.L., Kukul't.M., Lashch N.Yu. et al. The first experience of the use the Russian interferon-1b biosimilar (infibeta) in the daily practice of the Moscow Center of Multiple Sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im SS Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;113(10):93–96. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/10/031997-729820131035>.
15. Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boyko A.N., Nikitin S.S., Spirin N.N., Peresedov A.V. (eds.). *Autoimmune diseases in neurology*. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2014. Vol. 1, pp. 285–344. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23557116>.
16. Kasatkin D.S., Spirin N.N., Boiko A.N., Stepanov I.O., Spirina N.N., Baranova N.S. The results of an open prospective study of β -interferon biosimilars (an Yaroslavl' cohort). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(2):68–73. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2016/2/261997-729820150211/annotation>.
17. Boyko A.N., Lashch N.Yu., Sharanova S.N., Zakharova M.N., Trifonova O.V., Simaniv T.O. et al. Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the first year of the study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(10):61–67. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201611610261-67.
18. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta 1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001;56(12):1628–1636. doi: 10.1212/wnl.56.12.1628.
19. Walther E.U., Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999;53(8):1622–1627. doi: 10.1212/wnl.53.8.1622.
20. Boyko A.N., Bosenko L.P., Vasilovskiy V.V., Volkova L.I., Zakharova M.N., Kotov S.V. et al. A comparative placebo-controlled clinical study on the efficacy and safety of interferon beta-1a for subcutaneous injections in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the first year of observations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(2):107–113. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201711722107-113.
21. Baum K., O'Leary C., Coret Ferrer F., Klímová E., Procházková L., Bugge J. Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1 a or 1b. *Mult Scler*. 2007;13(9):1153–1160. doi: 10.1177/1352458507079291.
22. Edgar C.M., Brunet D.G., Fenton P., McBride E.V., Green P. Lipoatrophy in patient with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci*. 2004;31(1):58–63. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15038472/>.
23. Rieckmann P. Concept of induction and escalating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;277(Suppl. 1):S42–S45. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70012-7.
24. Nicon R., Bergvali N., Tomic D., Sficas N., Cutter G., Govannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther*. 2014;31(11):1134–1154. doi: 10.1007/s12325-014-0167-z.
25. Boyko A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy; data of 15 years observation. *Mult Scl and Dem Disor*. 2016;1:14. doi: 10.1186/s40893-016-0015-x.
26. Wolinsky J.S., Borresen T.E., Dietrich D.W., Wynn D., Sidi J., Steinerman J.R. et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three time weekly versus 20 mg daily in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scl and Rel Disor*. 2015;4(4):370–376. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005.
27. Paolicelli D., Manni A., Iaffaldano A., Lecce V., D'Onghia M., Iaffaldano P., Trojano M. The role of neutralizing antibodies to interferon beta as a biomarker of persistent MRI activity in Multiple sclerosis: a 7 year observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(8):1025–1029. doi: 10.1007/s00228-016-2073-6.
28. Tsareva E., Kulakova O., Boyko A., Favorova O. Pharmacogenetics of multiple sclerosis: personalized therapy with immunomodulatory drugs. *Pharmacogenet genomics*. 2016;26(3):103–115. doi: 10.1097/FPC.0000000000000194.

Информация об авторе:

Лаш Наталья 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:

Nataliia Yu. Lashch, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical genetics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "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

Эволюция инсомнии: переход из кратковременной в хроническую

П.В. Пчелина[✉], ORCID: 0000-0002-5051-2106, e-mail: polbox@mail.ru

М.Г. Полуэктов, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru

Университетская клиническая больница №3; 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Описание и пути коррекции острой инсомнии встречаются редко в связи с расхождением в определении этого состояния в различных классификациях и затруднением диагностики (чаще пациенты не обращаются к врачам, а лечатся сами или ждут естественной нормализации сна). В настоящей статье проанализировано место острой инсомнии в существующих моделях патогенеза инсомнии, систематизированы факторы, влияющие на развитие инсомнии, а также приведены данные экспериментальных исследований, подтверждающих это влияние. Вероятно, острая инсомния является неспецифической гиперреакцией организма на дистресс, которая склонна к самоизлечению, но такие факторы, как неэффективные копинг-стратегии, дисфункциональное мышление, нарушение правил гигиены сна, предрасполагают к ее переходу в хроническую форму. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями: годовая заболеваемость острой инсомнией среди взрослого населения составляет около 30%, среди которых 16–19% случаев представлены эпизодом острой инсомнии, развившимся впервые в жизни, а переход острой инсомнии в хроническую происходит в 7,4% случаев.

Понимание гетерогенности острой инсомнии, а также механизмов и предикторов хронизации будет способствовать персонализации лечебного подхода. При острой инсомнии чаще всего назначается короткий курс снотворных препаратов – агонистов ГАМК-рецепторов, антагонистов гистаминовых рецепторов, растительных препаратов, а когнитивно-поведенческая терапия инсомнии традиционно применяется при хроническом течении. Выявление особенностей поведения и мышления пациентов, предрасполагающих к хронизации заболевания, позволяет рекомендовать когнитивно-поведенческую терапию инсомнии уже на ранних стадиях инсомнии, при первом обращении пациента с острой инсомнией.

Ключевые слова: сон, острая инсомния, хроническая инсомния, патогенез, стресс, предикторы

Для цитирования: Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Эволюция инсомнии: переход из кратковременной в хроническую. *Медицинский совет.* 2020;(19):70–77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-70-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of insomnia: transition from acute to chronic disorder

Polina V. Pchelina[✉], ORCID: 0000-0002-5051-2106, e-mail: polbox@mail.ru

Mikhail G. Poluektov, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru

University Hospital №3; 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Due to the divergence of the acute insomnia conceptualization and difficulties in diagnostics, this phenomenon attracts comparatively little attention in the medical literature. Patients don't seek medical attention and prefer self-treatment or wait for self-recovery. This paper aims to review the literature concerning understanding the position of chronic insomnia in existing human models, systematization of aspects, related to insomnia development, and evidence of this relation. Apparently, acute insomnia is a non-specific hyperreaction to distress which tends to self-recovery. Ineffective coping strategies, dysfunctional thinking, and violation of sleep hygiene rules predispose transition from acute to chronic form. This is evidenced by epidemiological data: 1-year prevalence of acute insomnia in adults is about 30% among which 16–19% of cases are diagnosed for the first time and 7,4% become chronic.

Understanding of acute insomnia heterogeneity, as well as pathogenesis and predictors of chronization, reveals the perspectives for personalized treatment and prophylaxis. Acute insomnia is routinely managed with short-term prescription of GABAA receptor agonists, antihistamines, phytotherapy, while cognitive-behavioral therapy is commonly used for the chronic form of insomnia. Identification of behavioral and cognitive predictors of insomnia chronization enables management of insomnia with cognitive-behavioral therapy even in the early stages.

Keywords: sleep, acute insomnia, chronic insomnia, pathogenesis, stress, predictors

For citation: Pchelina P.V., Poluektov M.G. Evolution of insomnia: transition from acute to chronic disorder. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(19):70–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-70-77.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инсомния (бессонница) является наиболее распространенным расстройством сна, однако оценка этого показателя зависит от критериев, которые используются при диагностике. Критерии ее диагноза могут основываться на одной из трех классификаций болезней: Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) и классификации психических расстройств Американской ассоциации психиатров 5-го пересмотра (DSM-5) (табл. 1) [1–3].

Как видно из таблицы, критерии инсомнии по этим трем классификациям различаются лишь оценкой продолжительности жалоб на нарушения сна. Обобщенно говоря, ни МКБ-10, ни DSM-5 не относят к проявлениям инсомнии жалобы, существующие менее 1 мес., даже если они удовлетворяют всем остальным критериям. В МКРС-3 выделяется диагноз острой инсомнии, который можно ставить, если жалобы сохраняются менее 3 мес.

В связи с этим существует расхождение результатов исследований, которые описывают это состояние, ориентируясь на разные критерии. Лишь немногие из них, нацеленные именно на острую инсомнию, включают пациентов с продолжительностью нарушений сна меньше 1 мес. Кажущаяся неактуальность проблемы острой инсомнии в клинической практике может объясняться еще и тем, что многие пациенты, впервые испытывающие проблемы засыпания или ночных пробуждений, не сразу обращаются к врачу, надеясь, что сон восстановится сам.

Поскольку существует значительная вариабельность в понимании, что такое нормальный сон, за ключевой критерий диагноза острой и хронической инсомнии принимается частотный показатель нарушений сна, который одинаков и составляет 3 ночи в неделю. Таким образом, от момента появления симптомов нарушения сна должна пройти как минимум одна неделя, чтобы можно было определить, что они возникают чаще 3 ночей в неделю.

Существуют попытки классификации острой инсомнии внутри диапазона 3 дня – 3 мес. Так, J. Ellis et al. называют инсомнию, продолжающуюся до 2 нед., претранзиторной. Это было сделано по образцу других расстройств психики, описанных DSM-5, в которой, например, диагноз депрессивного расстройства ставится, когда продолжительность нарушений превышает 2 нед. В этой парадигме инсомния, продолжающаяся от 2 нед. до 1 мес., называется транзиторной, а более одного месяца – подострой (в DSM-5 эта форма называется эпизодической). Для удобства анализа данных исследований, базирующихся на разных определениях инсомнии, может быть целесообразно объединить подострую и хроническую формы [4].

Некоторые авторы предлагают различать начало острой инсомнии и серию транзиторных нарушений сна по примеру определения большого депрессивного расстройства, в котором заключение о транзиторном характере эпизодов делается, если интервал между ними составляет 2 мес. [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Одномоментная распространенность острой инсомнии в Великобритании и США составляет 8–9,5% [5]. В рамках продольного исследования годовой заболеваемости этот показатель составил 31,2–36,6%, из которых в 16,3–18,9% случаев эпизод инсомнии развился впервые в жизни (различия значений обусловлены критериями постановки диагноза). Статистика канадского исследования, в котором первоначально хорошо спящие испытуемые наблюдались 3 года, подтверждает эти результаты: переход от нормального сна к субсиндромной инсомнии (удовлетворяющей всем критериям инсомнии, кроме продолжительности) произошел у 30,7% больных, из них у 28,8% это произошло впервые в жизни. При этом синдром инсомнии, определяемый по критериям МКБ-10 и DSM-IV-TR, был поставлен 7,4% исследуемых, из которых в 3,9% случаев – впервые. Субсиндромная инсомния в этом исследовании определялась, как любые ночные симптомы, присутствующие

● **Таблица 1.** Сравнение критериев постановки диагноза инсомнии в различных международных классификациях

● **Table 1.** Comparison of diagnostic criteria for insomnia in various international classifications

Классификация	Проблемы засыпания, поддержания сна, ночных пробуждений или невосстанавливающий сон, несмотря на адекватные условия и достаточное время для сна	Дневные симптомы, связанные с нарушениями сна	Частота нарушений сна	Продолжительность жалоб
МКБ-10 Неорганическая инсомния (F51.0)	+	+	>3 ночей в неделю	>1 мес.
МКРС-3	+	+	>3 ночей в неделю	<3 мес. – острая >3 мес. – хроническая
DSM-5 Инсомническое расстройство (код МКБ – G47.00)	+	+	>3 ночей в неделю	>1 мес. – эпизодическая * >3 мес. – хроническая

* Инсомния меньшей продолжительности, удовлетворяющая остальным критериям, кодируется как другое уточненное расстройство сна.

чаще 3 раз в неделю [6]. Эти данные свидетельствуют о том, что у большей части пациентов с острой инсомнией наступает ремиссия. Перспективы развития нарушений сна показаны в 3-летнем продольном исследовании пациентов с симптомами инсомнии: испытуемые без полной клинической картины инсомнии в начале исследования имели в три раза больше шансов уйти в ремиссию, чем иметь ухудшение состояния, хотя и самой частой траекторией развития в этой группе было персистирование симптомов [7].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОЙ ИНСОМНИИ В РАМКАХ СУЩЕСТВУЮЩИХ МОДЕЛЕЙ ИНСОМНИИ

Многие из существующих моделей инсомнии вообще не рассматривают то, как она начинается. Те модели, которые описывают патогенез острой инсомнии, сходятся в том, что она запускается в результате одномоментного или накопительного воздействия некоего триггера или группы триггеров. Триггером чаще всего является *стресс*, хотя и ежедневное нарушение режима сна и правил гигиены сна может дать накопительный эффект и привести к инсомнии. Нарушения сна коррелируют со значимыми стрессовыми событиями у людей, потерявших близкого человека [8], переживших катастрофы [9] и другие стрессовые явления. Существует большое количество описаний нарушений сна, связанных с развитием органического заболевания, в частности онкологического [10]. В то же время для некоторых людей значимым воздействием может стать конфликт на работе или с близкими людьми, смена места жительства и часового пояса. Позитивный стресс также может стоять у истоков инсомнии [11].

Самая популярная модель развития бессонницы – модель «трех П», описанная в 1987 г. А. Spielman et al., тоже рассматривает острую инсомнию как вариант реакции на стресс [12]. Эта реакция заключается в активации сердечно-сосудистой, гормональной и нервной систем, которые готовят организм к физическому ответу на опасность: борьбе или бегству. У первобытных людей исчезновение сонливости при приближении опасности имело важное адаптивное значение. Императивное засыпание могло привести к гибели человека и его семьи. Так, А. Spielman et al. писали: «Не имеет значения, насколько важен сон для человека, он будет подавляться, если в пещеру входит лев» [13]. Стрессы, вызывающие нарушения сна в современное время, не требуют бодрствования. Как правило, это более растянутые во времени ситуации, однако реакция организма остается такой же, как и в доисторические времена, что позволяет считать ее отклонением от нормы.

Еще больший риск начала инсомнии существует при воздействии сразу нескольких последовательных или одномоментных стрессовых факторов.

Следует понимать, что нет такого универсального стрессового фактора, который вызовет бессонницу у всякого человека, пережившего его. В то же время при определенной чувствительности бессонница может быть

вызвана самым на первый взгляд незначительным воздействием, если у человека к нему повышена чувствительность. Чувствительность к тому или иному стрессу определяется сложной индивидуальной системой убеждений и образа мышления.

Нарушения сна при стрессе могут быть обусловлены не только физиологической активацией организма, но и т. н. вторгающимися (интрузивными) мыслями [14]. Это нежелательные, неприятные идеи, которые непроизвольно возникают в мысленном диалоге чаще, чем того хотелось бы. В случае с острой бессонницей они могут быть связаны с характером стрессового фактора, например утратой близкого человека, болезнью самого пациента или члена семьи [15–17].

В ответ на эти неприятные мысли начинается непроизвольная работа мышления, направленная на устранение вызванного ими дискомфорта. Иногда эта работа выливается в поиск решения проблемы. Иногда мысленный диалог направлен на поиск виновных, обдумывание всех возможных неблагоприятных исходов и стратегии действий при них – тогда он становится менее продуктивным, т. к. проблема не решается, а эмоциональный дискомфорт персистирует. Переживание этих неприятных эмоций в постели создает предпосылки к нарушению ассоциации между постелью и спокойным расслабленным состоянием, подготавливающим организм ко сну.

В 2004 г. была разработана и апробирована шкала самооценки индивидуальной уязвимости сна перед стрессовыми факторами, состоящая из вопросов о том, насколько вероятны нарушения сна в различных ситуациях, – The Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST) [18]. Продольное исследование с использованием этого опросника показало, что высокий показатель по этой шкале был предиктором риска развития инсомнии в течение 2 лет [19]. Также эти показатели положительно коррелируют с дисфункциональными копинг-стратегиями, высокой эмоциональной и когнитивной возбудимостью и нейротизмом (неумением регулировать негативные эмоции) [20].

ПАТОГЕНЕЗ ТРАНСФОРМАЦИИ ОСТРОЙ ИНСОМНИИ В ХРОНИЧЕСКУЮ

Существует гипотеза о том, что некоторые стратегии совладания со стрессом (копинг-стратегии) приводят к поддержанию психосоматических последствий стресса уже после того, как сам стресс становится исчерпанным. Когда провоцирующий фактор вызывает острую бессонницу, она сама по себе превращается в стресс, т. к. пациент зачастую не знает причины ее возникновения и как ее контролировать. Исследование стратегий совладания (копинг-стратегии) может пролить свет на то, каким образом острая бессонница, будучи стрессовым событием, переходит в хроническую. Сравнение когнитивных паттернов пациентов с острой и хронической бессонницей в поперечном исследовании показало, что первые были более склонными выбирать копинг-стратегию

самообвинения [21]. Избирая эту стратегию, пациенты возлагают на себя ответственность за все, происходящее с ними, не делая различий между тем, что они могут и не могут контролировать. Несмотря на то что такой паттерн мышления свидетельствует о высоком уровне ответственности, зачастую эта стратегия является самой неэффективной, поскольку она приводит к повторяющемуся прокручиванию мыслей, не приводящему к решению проблемы.

Пациенты, использующие стратегию отвлечения внимания, признают существование проблемы, однако пытаются переключить внимание от нее. Недостаточность этого механизма совладания со стрессом была предиктором жалоб при хроническом течении [21]. Полученные данные позволяют предположить, что такая недостаточность может быть причиной хронизации инсомнии. Ее ожидаемым последствием может стать катастрофизация бессонницы – когнитивная ошибка, при которой пациенты, излишне концентрируя свое внимание на бессоннице, начинают видеть в ней причину всех своих неудач: на работе, в общении с близкими, в быту. Это же может стать причиной того, что пациент организует свой распорядок дня в зависимости от качества сна предыдущей ночью. Чаще всего это проявляется «экономией энергии»: отменой запланированных встреч и дел, пропуском тренировки, отказом от общения с близкими. Вследствие такого поведения растет неудовлетворенность собой, тревога за будущее, страх бессонной ночи.

В связи с этим одной из тактик когнитивной работы в рамках когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И) является снижение значимости инсомнии (декастрофизация), в частности, поддержание обычного распорядка дня и выполнение всех запланированных дел вне зависимости от сна предыдущей ночью. Это является своеобразным переключением внимания с проблемы бессонницы на другие дела.

В другом исследовании сравнивались когнитивные показатели пациентов с острой и хронической инсомнией, дебютировавшей после унифицированного стрессового фактора – диагноза онкологического заболевания. Результаты тестов на отклонение внимания позволяют предположить, что переход острой инсомнии в хроническую связан с дефицитом этой стратегии, т. е. пациенты начинают постоянно думать и беспокоиться о своих проблемах со сном и не могут переключить внимание на другие аспекты жизни [22].

Данные вышеприведенных исследований являются иллюстрацией того, как неадекватные стратегии совладания становятся причиной хронизации инсомнии.

Модель контроля стимуляции R. Bootzin (1972), когнитивная модель A. Harvey (2002) и микроаналитическая теория C. Morin et al. (1993) не рассматривают причины острой инсомнии, а описывают механизм того, как неправильные поведенческие, когнитивные и эмоциональные реакции пациента с инсомнией сами начинают приводить к нарушениям сна, т. е. реализуют переход от острой инсомнии к хронической [23, 24]. Однако факторы, кото-

рые ведут к такой хронизации инсомнии, могут существовать до ее дебюта в качестве предрасполагающих.

В нейрокогнитивной модели инсомнии устойчивая центральная гиперактивация напрямую или опосредованно усиливает действие поддерживающих факторов хронической инсомнии. Феноменами центральной гиперактивации могут быть обостренное восприятие различных стимулов органами чувств и обработка этой информации, усиленная работа кратковременной и долговременной памяти в течение сна, когда в норме все эти функции отключаются [25]. Рассматривая острую инсомнию в рамках нейрокогнитивной модели, можно предположить, что гиперактивация начинается после воздействия триггера (восприятие сигналов опасности необходимо для выживания организма в состоянии стресса), после чего происходит ее хронизация.

Неправильные привычки (нарушение гигиены сна), такие как длительное пребывание в постели, дневной сон, привычки смотреть телевизор, работать в постели, могут и предрасполагать к развитию острой инсомнии, и делать нарушения сна более устойчивыми. Если соблюдение правильных привычек сна снижает риск инсомнии, то периодические нарушения режима становятся дополнительным стрессом, который в совокупности с другими стрессовыми факторами может стать причиной острой инсомнии. В дальнейшем дестабилизирующее влияние неправильной гигиены сна способствует хронизации инсомнии.

Такие характеристики личности, как перфекционизм, амбициозность, нейротизм, низкий уровень экстраверсии, восприимчивость к гипнозу, а также склонность к тревоге и депрессии, тоже могут быть предрасполагающими, вызывая преувеличенную реакцию на воздействующий стресс, и участвовать в хронизации, приводя к беспокойству о последствиях бессонницы, страху постели, самообвиняющим мыслям [4, 26].

Дисфункциональные убеждения в отношении сна формируются на основе неправильной информации о сне и бессонницы, полученной от знакомых или из других непрофессиональных источников. Например, нереалистичные ожидания от сна (я должен спать не меньше 8 ч, чтобы быть здоровым) снижают толерантность к эпизодическим нарушениям сна. Это приводит к тому, что пациент фокусирует свое внимание на сне, теряя автоматичность засыпания. Основываясь на дисфункциональных убеждениях, пациент строит свое поведение определенным образом: старается меньше нагружать себя в течение дня, чтобы не допустить перевозбуждения, или изо всех сил старается заснуть, перевозбуждая, таким образом, нервную систему.

Таким образом, большинство моделей развития хронической инсомнии представляют собой прямую траекторию от нормального сна к дебюту острой бессонницы, затем ко множественным эпизодам острой бессонницы, перетекающим в хроническую бессонницу. В период между нормальным сном и хронической бессонницей происходит формирование цикла, поддерживающего нарушения сна за счет комбинации неправильного пове-

дения, дисфункциональных убеждений, тревоги и самообвинения.

В качестве примера рассмотрим ситуацию, обусловленную производственным стрессом, вызывающим реакцию организма в виде бессонницы:

■ недостаточный сон приводит к ухудшению самочувствия, мотивации, настроения днем, что, в свою очередь, снижает продуктивность деятельности;

■ пациент начинает отказываться от запланированных встреч и дел и в то же время беспокоиться о том, как снижение продуктивности скажется на его результатах, отношениях с коллегами и начальством, опасается увольнения, снижения зарплаты;

■ причиной возможных последствий такого поведения он считает бессонницу, таким образом, страх перед усилением конфликтов на работе трансформируется в страх перед очередной бессонной ночью;

■ перед новым укладыванием спать пациент испытывает стресс, связанный со страхом бессонной ночи, которая может в перспективе повредить его карьере.

Исследование содержания мыслей пациентов с хронической проблемой длительного засыпания показало, что наиболее сильными предикторами удлинения времени засыпания оказались мысли о бессоннице и ожидаемых последствиях ее на следующий день, наряду с мыслями о текущих проблемах и их решении, обдумыванием событий прошедшего дня и планированием [27].

В другом исследовании у 33 пациентов с острой инсомнией были описаны объективные характеристики сна и трансформации острой бессонницы в хроническую. Ими оказались более короткая латентность первого эпизода фазы быстрого сна и снижение доли 3-й стадии медленного сна [28].

Причины острой инсомнии и ее хронизации, которые фигурируют в теоретических моделях инсомнии и отчетах исследований, суммированы в *табл. 2*.

Таким образом, острые нарушения сна в большинстве своем могут быть неадаптивной и неспецифической реакцией организма на стресс, которая вскоре

разрешается без лечения. Остальные случаи острой инсомнии могут быть началом хронической инсомнии, имеющей свои особенности когнитивной деятельности. Также можно предположить, что продолжительность этих двух подтипов острой инсомнии может варьировать. В зависимости от индивидуальных адаптационных возможностей реакция адаптации может продолжаться несколько недель, что усложняет дифференциацию между этими двумя подтипами только лишь по временному признаку.

ЛЕЧЕНИЕ

Отсутствие понимания механизмов развития инсомнии в острой стадии создает неопределенность, сможет ли организм адаптироваться к стрессу самостоятельно, или инсомния трансформируется в хроническую. В связи с этим в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению инсомнии утверждается, что ее острая форма не требует лечения во всех случаях [29]. Выбор в пользу фармакотерапии рекомендуется делать только при неэффективности или недоступности нелекарственных методов.

Модели развития инсомнии как ответа на стресс позволяют предполагать, что потенциал фармакотерапии наиболее высок в острой фазе, до того как начинают работать когнитивные ошибки и неправильные привычки, которые превращают инсомнию в хроническую. Таким образом, снотворные препараты могут быть наиболее эффективны в остром периоде инсомнии, снижая амплитуду реакции организма на стресс. Однако, если принять во внимание то, что предпосылки к хронизации нарушений сна за счет неадекватных копинг-стратегий, дисфункциональных убеждений и неправильного поведения существуют еще до дебюта инсомнии, это открывает простор и для применения когнитивно-поведенческой терапии инсомнии в первые три месяца возникновения этого расстройства. В связи с этим существует необходимость в проведениях исследований эффектив-

● **Таблица 2.** Факторы, способствующие возникновению и хронизации острой инсомнии

● **Table 2.** Factors contributing to the onset and perpetuation of acute insomnia

Способствующие факторы	Острая инсомния	Хроническая инсомния
Стресс* или серия стрессов разной силы и модальности (например, заболевание, потеря близкого человека, конфликт на работе, предстоящее публичное выступление)	+	-
Врожденная гиперактивация центральной нервной системы	+	+
Особенности личности: перфекционизм; нейротизм; низкий уровень экстраверсии; склонность к тревожным и депрессивным реакциям	+	+
Неадекватные стратегии совладания со стрессом	+	+
Нарушение гигиены сна: нерегулярный режим сна; посторонняя деятельность в постели	+	+
Дисфункциональные убеждения в отношении сна: нереалистичные ожидания от сна; катастрофизация бессонницы	-	+
Поведение, обусловленное дисфункциональными убеждениями: экономия энергии; повышенное внимание к процессу засыпания	-	+

* Под обиходным понятием «стресс» подразумевается, конечно, состояние «дистресса» согласно Г. Селье.

ности КПТ-И при острой инсомнии. В одном из таких исследований была подтверждена эффективность однократной сессии КПТ-И при острой инсомнии в сравнении с результатами пациентов из листа ожидания. Ограничением этого исследования было то, что прием лекарств был критерием исключения [30].

Подтвержденной эффективностью в отношении инсомнии обладают следующие группы препаратов, зарегистрированных в России: агонисты бензодиазепиновых рецепторов (типичные и атипичные, т. н. Z-препараты), антигистаминные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина, атипичные нейролептики, антиконвульсанты, мелатонин с замедленным высвобождением [31].

Чаще всего в качестве лекарственного средства назначают агонисты ГАМК-рецепторов, усиливающие тормозные влияния в головном мозге. Препараты этой группы имеют высокую вариабельность в продолжительности действия. Так, некоторые Z-препараты (золпидем, залеплон) применяются при изолированных нарушениях сна, т. к. их короткий период полужизни обеспечивает практически полное выведение препаратов из организма к утру. Более длительное ГАМК-эргическое действие бензодиазепиновых препаратов (нитразепам, лоразепам, оксазепам, диазепам, клоназепам, феназепам) обеспечивает их анксиолитический эффект в течение дня, что может быть применимо при сопутствующем инсомнии тревожном расстройстве, но также повышает и риск развития нежелательных побочных эффектов: дневной сонливости, трудностей концентрации внимания и нарушений памяти, падений у пожилых людей, привыкания и рикошетной инсомнии [29, 32].

Антигистаминные препараты (доксиламин, дифенгидрамин) ослабляют активирующие воздействия в головном мозге за счет блокады центральных гистаминовых рецепторов первого типа (H1). Одним из эффективных антигистаминных препаратов, используемых при острой инсомнии, является доксиламин. В препарате Валокордин Доксиламин (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) доксиламин содержится в спиртовом растворе и принимается по 22–44 капли вместе с водой перед сном при периодических нарушениях сна у взрослых.

ГАМК-эргические снотворные препараты могут назначаться и при хронической инсомнии. При этом необходимо следить за соблюдением дозировки и предупреждать развитие привыкания и увеличение количества принимаемых таблеток за счет своевременной замены на препарат другой группы или проведения «лекарственных каникул». Возможен подход, при котором снотворные короткого действия принимаются прерывистыми курсами 2–4 раза в неделю в течение длительного времени, для того чтобы предупредить привыкание к препарату, что отражено в европейских рекомендациях [29].

В ряде случаев хронической инсомнии можно сделать выбор в пользу антидепрессантов (тразодон, доксерпин) и нейролептиков (кветиапин), которые имеют меньший риск развития привыкания, хотя исследований их эффективности при инсомнии пока недостаточно [31, 33].

Препараты мелатонина с пролонгированным высвобождением могут приниматься при хронической инсомнии в течение продолжительного времени, особенно у пожилых [33].

Ограничением лекарственной терапии инсомнии в целом является риск привыкания и злоупотребления препаратами, рикошетная инсомния, развивающаяся после отмены некоторых средств и отсутствие долговременного эффекта. КПТ-И лишена всех перечисленных недостатков, однако имеет свои собственные, а именно длительность лечения и нехватка подготовленных специалистов.

КПТ-И основана на устранении факторов, обеспечивающих переход острой инсомнии в хроническую и поддерживающих нарушения сна в хронической фазе. Поэтому применяемые в рамках этого подхода методики направлены на работу с факторами, играющими ключевую роль в патогенезе инсомнии. Когнитивная часть КПТ-И помогает пациентам понять причину инсомнии, найти более адекватные копинг-стратегии, работает с вторгающимися мыслями, снижает катастрофизацию инсомнии. Поведенческие методы помогают пациенту выстроить режим сна, исключив постороннюю деятельность в постели, наладив правила гигиены сна и активность в течение дня. Релаксационные подходы снижают гиперактивацию организма. Полный курс КПТ-И нередко не только помогает справиться с текущим эпизодом инсомнии, но и дает пациенту в руки инструменты, с помощью которых он впоследствии сможет предупредить повторные нарушения сна.

Даже в период активного лечения ни лекарственная терапия, ни КПТ-И не гарантируют полного эффекта, поскольку у 30–40% больных симптомы инсомнии сохраняются. Перспективным в этом случае представляется комбинация лекарственной терапии с КПТ-И в начале курса с последующей отменой препаратов – этот подход демонстрирует наилучший эффект при сравнении разных модальностей терапии и их сочетаний [34].

В свете описанных теорий хронизации инсомнии и возможной гетерогенности форм острой инсомнии представляется резонным утверждение, что пациенты с высокими компенсаторными возможностями и без риска хронизации нуждаются лишь в коротком курсе снотворных препаратов или же не нуждаются в терапии вообще. Пациентам, имеющим риск хронизации инсомнии, показано назначение КПТ-И вместе со снотворными (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика факторов, определяющих сценарий, по которому будет развиваться острая инсомния, позволит проводить профилактику хронизации этого расстройства, не дожидаясь срока в 1 или 3 мес. Такой персонализированный лечебный подход позволит снизить распространенность и экономическое бремя инсомнии. Неопределенным остается место рецидивирующей острой бессонницы в этой системе и то, является ли пер-

вый эпизод острой инсомнии, который разрешился самостоятельно, предиктором такой же или более продолжительной реакции организма на другие стрессы.

Дальнейшее изучение предикторов хронизации бессонницы требует проведения исследований, отвечающих на вопросы о том, есть ли отличия между триггерами, которые вызывают бессонницу, трансформирующуюся в хроническую, и триггерами острой бессонницы, которая

разрешается самостоятельно. Помимо этого, существует необходимость в продольных исследованиях заболеваемости острой инсомнией и исследованиях эффективности различных методов лечения, назначаемых в первые недели появления нарушений сна.



Поступила / Received 03.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2020
Принята в печать / Accepted 01.10.2020

Список литературы / References

1. *The international classification of sleep disorders, revised*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization; 1993. 263 p. Available at: <https://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>.
3. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 991 p. Available at: https://www.appi.org/diagnostic_and_statistical_manual_of_mental_disorders_dsm-5_fifth_edition.
4. Ellis J.G., Gehrman P., Espie C.A., Riemann D., Perlis M.L. Acute insomnia: current conceptualizations and future directions. *Sleep Med Rev*. 2012;16(1):5–14. doi: 10.1016/j.smrv.2011.02.002.
5. Ellis J.G., Perlis M.L., Neale L.F., Espie C.A., Bastien C.H. The natural history of insomnia: Focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1278–1285. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2012.07.001.
6. Leblanc M., Mérette C., Savard J., Ivers H., Baillargeon L., Morin C.M. Incidence and Risk Factors of Insomnia in a Population-Based Sample. *Sleep*. 2009;32(8):1027–1037. doi: 10.1093/sleep/32.8.1027.
7. Morin C.M., Bélanger L., LeBlanc M., Ivers H., Savard J., Espie C.A. et al. The Natural History of Insomnia. *Arch Intern Med*. 2015;169(5):447–453. doi: 10.1001/archinternmed.2008.610.
8. Hardison L., Gaines H., Neimeyer R.A., Lichstein K. Insomnia and complicated grief symptoms in bereaved college students. *Behav Sleep Med*. 2005;3(2):99–111. doi: 10.1207/s15402010bsm0302_4.
9. Davidson L., Fleming R., Baum A. Chronic stress, catecholamines, and sleep disturbance at three mile island. *J Hum Stress*. 1987;13(2):75–83. doi: 10.1080/0097840X.1987.9936798.
10. Fiorentino L., Ancoli-Israel S. Sleep dysfunction in patients with cancer. *Curr Treat Options Neurol*. 2007;9(5):337–346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951736/>.
11. Hobfoll S.E. *The ecology of stress*. Washington, DC: Hemisphere; 1988. 360 p. doi: 10.1002/smi.2460050415.
12. Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 1987;10(4):541–553. doi: 10.1016/s0193-953x(18)30532-x.
13. Spielman A.J., Glovinsky P.B. Introduction. The Varied Nature of Insomnia. In: Hauri P.J. (ed.). *Case studies in insomnia*. New York: Plenum Press; 1991. 254 p.
14. Baker L.D., Baldwin D.S., Garner M. Daytime intrusive thoughts and subjective insomnia symptoms. *Psychiatry Res*. 2015;229(3):1038–1042. doi: 10.1016/j.psychres.2015.02.022.
15. Hall M., Baum A. Intrusive thoughts as determinants of distress in parents of children with cancer. *J Appl Soc Psychol*. 1995;25(14):1215–1230. doi: 10.1111/j.1559-1816.1995.tb02615.x.
16. Hall M., Buysse M.A., Dew M.A., Prigerson H.G., Kupfer D.J., Reynolds C.F. 3rd. Intrusive thoughts and avoidance behaviors are associated with sleep disturbances in bereavement-related depression. *Depress Anxiety*. 1997;6(3):106–112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9442984/>.
17. Reynolds C.F. 3rd, Hoch C.C., Buysse D.J., Houck P.R., Schlernitzauer M., Pasternak R.E. et al. Sleep after spousal bereavement: a study of recovery from stress. *Biol Psychiatry*. 1993;34(11):791–797. doi: 10.1016/0006-3223(93)90068-o.
18. Drake C., Richardson G., Roehrs T., Scofield H., Roth T. Vulnerability to Stress-related Sleep Disturbance and Hyperarousal. *Sleep*. 2004;27(2):285–291. doi: 10.1093/sleep/27.2.285.
19. Drake C.L., Pillai V., Roth T. Stress and Sleep Reactivity : A Prospective Investigation of the Stress-Diathesis Model of Insomnia. *Sleep*. 2014;37(8):1295–1304. doi: 10.5665/sleep.3916.
20. Fernández-Mendoza J., Vela-Bueno A., Vgontzas A.N., Ramos-Platón M.J., Olavarrieta-Bernardino S., Bixler E.O., De la Cruz-Troca J.J. Cognitive-emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. *Psychosom Med*. 2010;72(4):397–403. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d75319.
21. Ellis J., Croypley M. An examination of thought control strategies employed by acute and chronic insomniacs. *Sleep Med*. 2002;3(5):393–400. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00039-4.
22. Taylor L.M., Espie C.A., White C.A. Attentional Bias in People With Acute Versus Persistent Insomnia Secondary to Cancer. *Behav Sleep Med*. 2003;1(4):200–212. doi: 10.1207/S15402010BSM0104_3.
23. Bootzin R.R. Stimulus control treatment for insomnia. In: *Proceedings, 80th Annual Convention APA*. 1972.
24. Morin C.M. *Insomnia: psychological assessment and management*. New York: Guilford Press; 1993. 238 p. doi: 10.1002/smi.2460100113.
25. Shimodera S., Watanabe N., Furukawa T.A., Katsuki F., Sasaki M., Perlis M. Change in quality of life after brief behavioral therapy for insomnia in concurrent depression: analysis of the effects of a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):433–439. doi: 10.5664/jcsm.3624.
26. Jansson-Flojmark M., Linton S.J. The role of anxiety and depression in the development of insomnia: Cross-sectional and prospective analyses. *Psychol Heal*. 2006;21(3):383–397. doi: 10.1080/14768320500129015.
27. Wicklow A., Espie C.A. Intrusive thoughts and their relationship to actigraphic measurement of sleep: towards a cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther*. 2000;38(7):679–693. doi: 10.1016/s0005-7967(99)00136-9.
28. Ellis J.G., Perlis M.L., Bastien C.H., Gardani M., Espie C.A. The Natural History of Insomnia: Acute Insomnia and First-onset Depression. *Sleep*. 2014;37(1):97–106. doi: 10.5665/sleep.3316.
29. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Grosse L.D., Ellis J.G., Espie C.A. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. doi: 10.1111/jsr.12594.
30. Ellis J.G., Cushing T., Germain A. Treating Acute Insomnia: A Randomized Controlled Trial of a "Single-Shot" of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep*. 2015;38(6):971–978. doi: 10.5665/sleep.4752.
31. Полуэтов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. 2016;(2):41–51. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_licheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh.
32. Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M., Verbitskiy E.V., Zaharov A.V., Kel'manson I.A. et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya = Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology* 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_licheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh.
33. Varkevisser M., Kerkhof G.A. Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study. *J Sleep Res*. 2005;14(1):49–59. doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00414.x.
34. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C., Argypoulos S.V., Baldwin D.S., Bateson A.N. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010;24(11):1577–1600. doi: 10.1177/0269881110379307.
35. Morin C.M., Vallières A., Ivers H., Savard J., Merette C., Bastien C., Billargeon L. Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication, for Persistent Insomnia. *JAMA*. 2009;301(19):2005–2015. doi: 10.1001/jama.2009.682.

Информация об авторах:

Пчелина Полина Валерьевна, к.м.н., врач-невролог, отделение медицины сна, Университетская клиническая больница №3, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; e-mail: polbox@mail.ru

Полуэктот Михаил Гурьевич, к.м.н., доцент, заведующий отделением медицины сна, Университетская клиническая больница №3, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; e-mail: polouekt@mail.ru

Information about the authors:

Polina V. Pchelina, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Sleep medicine department, University Hospital №3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: polbox@mail.ru

Mikhail G. Poluektov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Sleep medicine department, University hospital №3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: polouekt@mail.ru

Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии

В.И. Мазуров, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgm@gmail.com

И.Б. Беляева, ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

М.С. Петрова, ORCID: 0000-0001-5261-6614, e-mail: podagra@bk.ru

Р.А. Башкинов, ORCID: 0000-0001-9344-1304, e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В статье рассматривается проблема гиперурикемии (ГУ) и подагры в современной медицине, актуальность которой обусловлена высокой распространенностью заболевания и его социально-экономическими последствиями, связанными с развитием у данных пациентов более раннего и тяжелого течения атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек (ХБП) и, соответственно, увеличением риска смерти. Рассмотрены патогенетические механизмы влияния ГУ на сердечно-сосудистую систему, которые характеризуются формированием эндотелиальной дисфункции, усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, нарушением реологии крови, увеличением уровня воспалительных маркеров, нарушением функции почек. Подчеркнуто, что при артериальной гипертензии (АГ) возможным механизмом повышения концентрации мочевой кислоты (МК) является нарушение ее почечной экскреции из-за уменьшения канальцевой секреции. Представлены данные исследований, свидетельствующие о том, что у больных с сахарным диабетом 2-го типа увеличение концентрации МК ассоциируется с возрастанием риска фатального и нефатального инсульта. Освещены современные рекомендации коррекции ГУ, утвержденные в Российской Федерации, в которых отмечена целесообразность терапии коморбидных состояний, коррекции пищевого рациона и образа жизни. Представлены консенсус Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества (РКО) по ведению пациентов с ГУ с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и Клинические рекомендации РКО по АГ. На основании данных документов всем больным с АГ рекомендовано оценивать уровень МК в сыворотке крови и считать высоким уровень более 360 мкмоль/л, рекомендуется проводить уратснижающую терапию пациентам с высоким ССР, с целевым уровнем ниже 300 мкмоль/л. Представлены современные возможности патогенетической терапии подагры. Отмечено, что применение фебуксостата демонстрирует не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня МК, но и лучшую переносимость по сравнению с аллопуринолом. Подчеркнуто, что у лиц пожилого возраста не требуется коррекции дозы фебуксостата, его могут применять пациенты с ХБП.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, коморбидные состояния, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии. *Медицинский совет*. 2020;(19):78–88. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-78-88.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern paradigm of treatment of hyperuricemia and gout in comorbid patients with the development of cardio-vascular pathology

Vadim I. Mazurov, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgm@gmail.com

Irina B. Belyaeva, ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

Marianna S. Petrova, ORCID: 0000-0001-5261-6614, e-mail: podagra@bk.ru

Roman A. Bashkinov, ORCID: 0000-0001-9344-1304, e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The article presents the actuality of the problem of hyperuricemia (HU) and gout in modern medicine, caused by the high prevalence and socio-economic consequences associated with the development in patients with these pathologies of earlier and more severe course of atherosclerosis, coronary heart disease, chronic kidney disease (CKD) and increased mortality. Illustrated pathogenetic mechanisms of HU influence on the cardiovascular system, which are characterized by the formation of endothelial dysfunction, increased adhesion and aggregation of thrombocytes, blood rheology disorders, increased levels of inflammatory markers, renal function disorders. It is highlighted that in arterial hypertension (AH) a possible mechanism for increasing the concentration of uric acid (UA) is a violation of renal excretion due to reduced tubal secretion. The data of the studies are presented, showing that in patients with type 2 diabetes mellitus and higher UA concentration is associated with increased risk of fatal and non-fatal stroke. Modern recommendations of HU correction, approved in the Russian Federation, are highlighted, where the expediency of

comorbid condition therapy, correction of diet and lifestyle are noted. The consensus of the European Society of Cardiology and the Russian Society of Cardiology (RSC) on the management of patients with HU with high cardiovascular risk (CVR) and the RSC Clinical Practice Guidelines for AH are presented. Based on these documents, all patients with AH are recommended to evaluate the level of UA in serum and consider it high - more than 360 $\mu\text{mol/L}$, it is recommended to perform urate-lowering therapy for patients with high CVR, with the target level below 300 $\mu\text{mol/L}$. Modern possibilities of pathogenetic therapy of gout are presented. It is noted that the use of febuxostat demonstrates not only higher efficiency in reducing and maintaining the level of UA, but also better tolerance, in comparison with allopurinol. It is emphasized that elderly people do not need to correct the dose of febuxostat, it can be used by patients with CKD.

Keywords: hyperuricemia, gout, comorbidity, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat

For citation: Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Petrova M.S., Bashkinov R.A. Modern paradigm of treatment of hyperuricemia and gout in comorbid patients with the development of cardio-vascular pathology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):78–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-78-88.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – это хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекишечного обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты (МК), в тканях откладываются кристаллы натриевой соли МК (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов) [1]. По данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании и Германии, подагра – наиболее частая причина воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет, на ее долю приходится 1,4% общей заболеваемости [2, 3]. В Российской Федерации подагрой страдает 0,3% взрослого населения [4]. Значительно чаще в мире встречается бессимптомная гиперурикемия (ГУ) – повышенный уровень МК в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках [5]. Распространенность ГУ в США достигает 20,1% [6]. В Российской Федерации она составляет 16,8%, в т. ч. 25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин, что соответствует примерно 14,9 млн населения в возрасте 25–64 лет. Имеется достаточно выраженный возрастной градиент распространенности ГУ, которая от 14,7% в молодом возрасте увеличивается до 29,5% в возрасте 55–64 лет [7]. Выделяют немодифицируемые и модифицируемые факторы риска (ФР) развития подагры. Первая группа – это генетические факторы, прежде всего те, что связаны с наличием нескольких уратных транспортеров, которые обеспечивают процесс реабсорбции мочевой кислоты в почках: URAT-1, SLC-2A9, GLUT-9, OAT-4 и др., и в меньшей степени те, которые связаны с экскрецией МК (ABCG2) [8]. К модифицируемым ФР следует отнести особенности питания, образа жизни (ОЖ), прием алкогольных напитков и некоторых лекарственных препаратов (тиазидные и петлевые диуретики, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, цитостатики). К заболеваниям, которые могут приводить к повышению уровня МК, следует отнести гипертоническую болезнь, сердечную недостаточность (СН), хроническую болезнь почек (ХБП), псориаз и миелопролиферативные заболевания. Следует отметить, что мужчины чаще страдают подагрой, чем женщины, по крайней мере, до наступления менопаузы. Это объясняется тем, что эстрогены обладают способностью увеличивать экскрецию МК [9]. ГУ может длительное время протекать без симптомов и лишь случайно диагностироваться при обследовании больного.

В развитии подагры выделяют следующие стадии [10]:

- бессимптомная ГУ, у 18–22% этих пациентов в последующем развивается подагра [11, 12]. Согласно результатам имеющихся исследований, субклинические отложения депозитов моноурата натрия (МУН) в суставах и сухожилиях наблюдались у 24–42% пациентов с бессимптомной ГУ по данным ультразвукового исследования и двухэнергетической компьютерной томографии опорно-двигательного аппарата [13, 14]. Повышенный уровень МК в сыворотке умеренно и независимо связан с повышенным риском развития нефролитиаза [15]. В ряде случаев отложения МУН в виде видимых или выявленных при помощи визуализационных методов тофусов в области кожи, суставов, сухожилий, при отсутствии артрита безболезненны и бессимптомны [16, 17]. Определено, что депозиты кристаллов МУН способны вызывать активацию воспалительных факторов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-8, у пациентов с бессимптомной ГУ [18]. Исходя из этих данных, целесообразно рассматривать две последовательные клинические стадии: бессимптомную ГУ с отсутствием депозитов МУН; бессимптомную ГУ с наличием депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры;
- острый подагрический артрит, у 85–90% пациентов наблюдается моноартрит, у 15% – полиартрит, начиная с первой атаки;
- межприступный период – бессимптомный интервал между острыми атаками подагрического артрита. Приблизительно у 60% пациентов вторая атака развивается через 1–2 года, тогда как у 5–10% пациентов атака не повторится;
- хроническая тофусная подагра, характеризующаяся наличием подкожных, синовиальных или субхондральных депозитов МУН.

Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные о механизмах развития и провоцирующих факторах ГУ и подагры, их лечение не всегда бывает успешным. Большую проблему представляет высокая частота коморбидных состояний, среди которых наиболее значимыми является патология сердечно-сосудистой системы и почек [19–21]. Концентрация МК в крови коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения, триглицеридемией, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском тромботических осложнений, что необходимо учитывать при выборе лекарственной терапии у таких пациентов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

В литературе имеются данные о том, что ГУ может являться предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) [22], острого инфаркта миокарда (ОИМ) [23], СН [21], острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [24], сердечно-сосудистой и общей смертности [25]. Доказано, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и метаболическим синдромом (МС) [26]. Около 2/3 пациентов с подагрой погибают от сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ), связанных с атеросклерозом, и менее 1/4 пациентов – от ХБП [27, 28]. По данным исследований, частота АГ у больных подагрой колеблется от 36 до 41%, а в сочетании с МС увеличивается до 72% [29]. Установлена ассоциация подагры с ожирением и дислипидемией [30], причинами которой в большинстве случаев являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [31]. Взаимодействие кристаллов МУН с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, таких как ИЛ-1 [32], ИЛ-6, ИЛ-8 [18], фактор некроза опухоли альфа [33], хемокины [34], метаболиты арахидоновой кислоты, супероксидные кислородные радикалы, протеиназы. Многие из них имеют фундаментальное значение в развитии атеросклероза и связанных с ним осложнений [35]. Однако остается неясным, является ли ГУ причиной или следствием КВЗ, отражая наличие других ФР, таких как АГ, дислипидемия и СД2 [36]. В исследовании NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey) выявлена независимая связь между ГУ и ростом сердечно-сосудистой смертности. При возрастании уровня МК сыворотки крови от самого низкого (менее 5,4 мг/дл или 321 мкмоль/л) к самому высокому квартилю (более 7 мг/дл или 416 мкмоль/л) риск смерти от ИБС повышался на 77% у мужчин и на 30% у женщин, а увеличение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось со значительным увеличением летальности от КВЗ среди лиц обоих полов [37]. Определено, что риск развития ИБС или цереброваскулярной болезни у больных АГ с ГУ повышен в 3–5 раз по сравнению с пациентами с АГ и нормоурикемией. Двенадцатилетнее исследование RIUMA, в котором участвовали 1 720 пациентов с АГ, также показало, что уровень МК сыворотки – сильный предиктор смертности [38]. У больных с СН повышение уровня МК рассматривается как показатель плохого прогноза и свидетельствует о необходимости трансплантации сердца [39]. У пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС отмечалось пятикратное повышение смертности при увеличении МК от самого низкого к самому высокому квартилю. Повышение уровня МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось с увеличением кардиоваскулярной летальности на 26% [40]. Обследование 8 000 больных СД2 показало значительное повышение частоты ОНМК при увеличении уровня МК на каждый квартиль. Так, увеличение МК свыше 295 мкмоль/л ассоциировалось с возрастанием риска фатального и

нефатального ОНМК, при этом связь оставалась значимой даже после исключения других кардиоваскулярных ФР [41]. Исследование LIFE показало, что у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка медикаментозное снижение МК может уменьшать сердечно-сосудистый риск (ССР) [42, 43]. В то же время результаты Фремингемского исследования не выявили значительной связи между уровнем МК и КВЗ [36]. В настоящее время рассматриваются несколько механизмов, объясняющих возможное участие МК в развитии КВЗ. Так, результаты исследования R.J. Johnson et al. [44, 45] показали, что умеренное повышение МК может вызывать гломерулотубулярные повреждения, способствующие активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышению артериального давления, при этом все изменения претерпевали обратное развитие после устранения ГУ. L.G. Sanchez-Lozada et al. [46] определили, что высокие уровни МК могут индуцировать сосудистое повреждение, устранимое при использовании аллопуринола. Также показано, что ГУ вызывает констрикцию почечных сосудов, коррелирует с активностью РАС [46, 47] и участвует в развитии дисфункции эндотелия [48]. Другие потенциальные механизмы, с помощью которых ГУ и/или повышенная активность фермента ксантиноксидазы (ККО) могут способствовать сосудистому повреждению, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного ответа [49]. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что коррекция ГУ может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф.

Патология почек при подагре связана со снижением экскреции МК, индуцированной кристаллизацией уратов в почках, на фоне повышения их выделения (больше 800 мг/сут). В этих случаях развивается уратная подагрическая нефропатия (НФП). При подагрической НФП развиваются мочекишечная блокада канальцев почек, мочекишечный нефролитиаз и хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит. У некоторых пациентов ГУ дебютирует клиническими проявлениями мочекаменной болезни [50].

Следовательно, ухудшение жизненного прогноза у больных ГУ и подагрой связано с развитием у них более раннего и тяжелого течения атеросклероза, ИБС, АГ, сердечно-сосудистых катастроф и ХБП.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

В настоящее время международными экспертами определены показания для проведения уратснижающей терапии (УСТ) при бессимптомной ГУ, которыми являются: стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин (эти значения повышают риск нефротоксичности, а УСТ может замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать эти риски); экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут (это связано с увеличением риска развития осаждения МК в виде камней на 50%, который предотвращается посредством снижения ее экскреции почками до 800 мг/сут); подготовка пациента к лучевой или химиотерапии

(профилактика НФП и других проявлений синдрома лизиса опухоли) [51]. С недавнего времени Европейским обществом кардиологов (ESC, 2018 год) и Российским кардиологическим обществом (РКО, 2020 год) ГУ рассматривается как один из факторов ССР, в связи с чем рекомендовано определение уровня МК всем пациентам с АГ, а невыполнение данной рекомендации является дефектом оказания медицинской помощи [52, 53]. Более того, в отношении пациентов с бессимптомной ГУ и высоким ССР, РКО и ESC принят консенсус, согласно которому рекомендовано проведение УСТ у данной группы пациентов [54, 55]. При коррекции ГУ необходимы модификация ФР и ОЖ, диетические рекомендации, лечение сопутствующих заболеваний. У больных со злокачественными новообразованиями при назначении цитостатиков необходима профилактика острой мочекишечной НФП, в связи с чем показано назначение УСТ. Медикаментозная коррекция бессимптомной ГУ показана также родственникам пациентов с наследственным дефицитом ферментов, регулирующих синтез мочевой кислоты (например, дефицит гипоксантингуанин фосфорибозилтрансферазы – синдром Леша – Нихена и синдром Келли – Сигмиллера). Пациенты с отягощенной наследственностью по дебюту подагры в молодом возрасте должны быть обследованы на предмет увеличения экскреции мочевой кислоты с мочой. Экскреция мочевой кислоты более 1100 мг/сут связана с 50%-ным риском образования камней из МК. Нормализацию уровня МК у этих пациентов необходимо начать с диетических рекомендаций (ограничение пуринов). Ингибиторы КСО следует применять, если соблюдение диеты не снижает экскрецию МК менее чем до 1000 мг/сут. Доза препаратов должна быть скорректирована до достижения целевых значений экскреции МК – ниже 800 мг/сут.

У пациентов с ГУ и высоким ССР рекомендуется [54, 55]:

- оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень более 360 мкмоль/л;
- оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким ССР целевым считать уровень МК в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л;
- информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых ФР. Рекомендовать изменения ОЖ, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК;
- начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК;
- у пациентов с АГ, ИБС, ОНМК в анамнезе, СД2 и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим действием).

Современная стратегия лечения подагры основана на рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР, 2019) [10], Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016–2018) [56, 57], Американской коллегии ревматологов (ACR, 2020) [58]. Последние рекомендации по веде-

нию больных подагрой (май, 2020) представлены в журнале Arthritis Care & Research и включают лечение острого приступа подагры, показания к УСТ, а также рекомендации по ОЖ и препаратам, которые часто назначаются пациентам с коморбидными состояниями [58]. В данном обзоре представлен современный алгоритм ведения пациентов с острой и хронической подагрой.

Общие принципы терапии заключаются в том, что каждый пациент с подагрой должен быть подробно информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК ниже целевого уровня (360 мкмоль/л). Каждый страдающий подагрой пациент должен получать рекомендации относительно ОЖ, включая снижение массы тела при необходимости, отказ от курения, приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, переедания, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять потребление обезжиренных молочных продуктов. Необходимо рекомендовать регулярные физические упражнения. Каждый пациент с подагрой должен быть систематически скринирован для выявления коморбидных состояний и сердечно-сосудистых ФР, включая ХБП, ИБС, СН, ОНМК, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, АГ, СД2, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры.

Лечение подагры состоит из купирования острого приступа артрита и терапии в межприступный период (профилактики повторных обострений суставного синдрома, лечения внесуставных проявлений подагры – подагрических тендинитов, подагрической НФП и др.). При подагре назначается лечебное питание с исключением продуктов, содержащих большое количество пуринов, ограничение соли и жира (жиры обладают гиперурикемическим действием). Суммарное содержание белка должно находиться в пределах нормы, но необходимо снижение дозы животных белков. В рацион включаются щелочные минеральные воды и цитрусовые для усиления выведения из организма уратов. Общее количество потребляемой в сутки свободной жидкости следует увеличивать до 2,5 л, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. При сочетании подагры с ожирением назначается гипокалорийный стол (в рационе сокращается количество хлебобулочных изделий, каш, легко всасывающихся углеводов, жиров). В то же время больным не рекомендуется полное голодание, т. к. оно уже в первые дни приводит к увеличению урикемии.

Цели уратснижающей терапии [59]:

- достижение уровня МК менее 360 мкмоль/л;
- уменьшение очагов накопления уратов в организме;
- уменьшение объема (размеров) тофусов;
- значительное снижение частоты приступов подагры.

Препаратами «первой линии» для купирования острой подагрической атаки являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин (препарат безвременника, являющийся мощным

ингибитором фосфатазы и тормозящий процессы деления клеток). Эффект препарата обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией pH тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК.

Колхицин можно назначать по следующим схемам:

- 0,5 мг каждый час до купирования артрита или до достижения максимально допустимой дозы (6 мг);
- 1,0 мг через каждые 3 ч до максимально допустимой дозы (8 мг);
- 1-й день – по 1 мг 3 раза в сутки после еды, а во 2-й день – по 1 мг утром и вечером, в последующем – по 1 мг/сут.

Для предупреждения повторных суставных атак, особенно в первые месяцы после начала УСТ, целесообразно назначение 1–2 мг колхицина в сутки ежедневно, поддерживающая доза – 0,5–1 мг/сут. Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина считается сочетание почечной и печеночной недостаточности. При длительном лечении колхицином возможно развитие миелосупрессии (лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения), обратимой алопеции, печеночной недостаточности, миопатии, периферических невритов. Широко применяются для купирования подагрической атаки НПВП. По безопасности, с учетом развития побочных эффектов НПВП, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, предпочтение отдается селективным ингибиторам циклооксигеназы-2 (например, нимесулиду, эторикоксибу, мелоксикаму). В случае неэффективности или наличия противопоказаний к применению НПВП и колхицина используют глюкокортикоиды (ГК).

Схема назначения ГК:

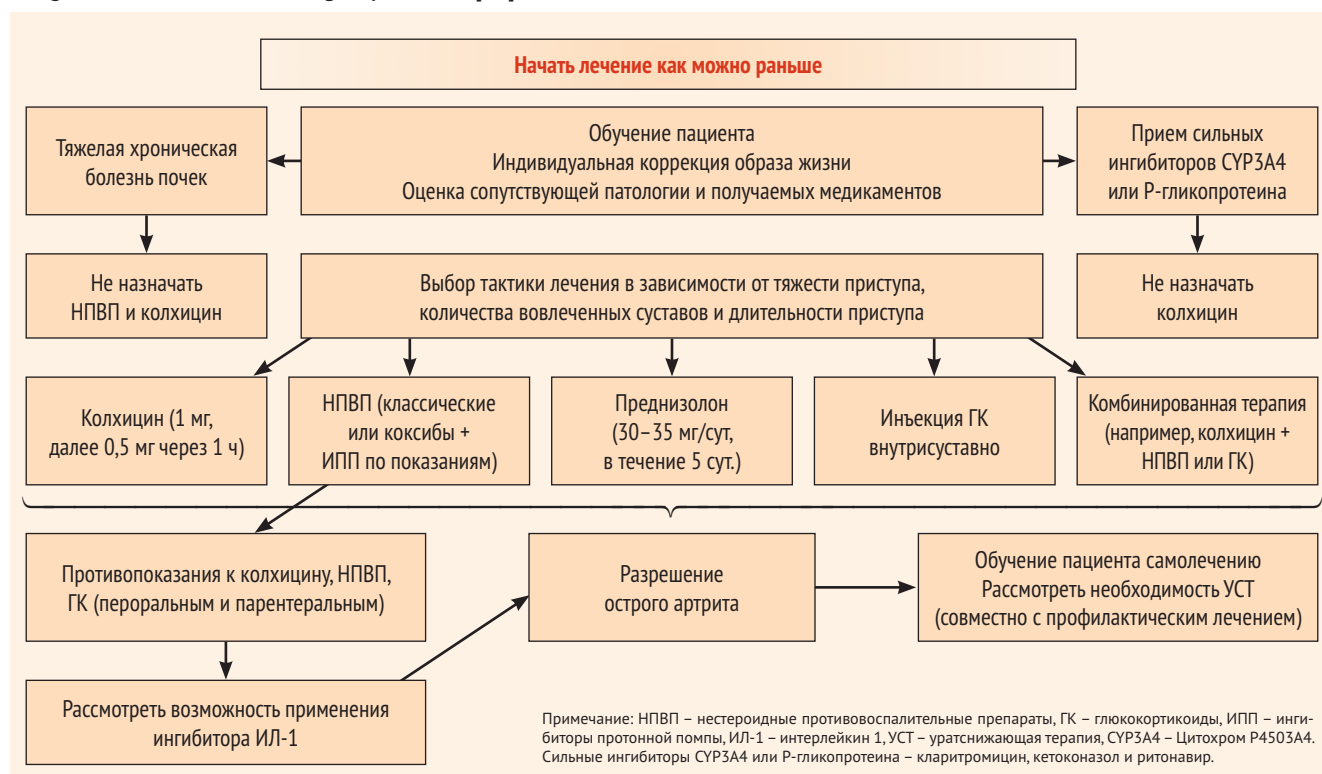
- преднизолон перорально 0,5 мг/кг в 1-е сут. с последующим снижением дозы по 5 мг через день;
- дексаметазон внутримышечно 8 мг, при необходимости введение повторить через 24–48 ч;
- бетаметазон периартикулярно – доза определяется величиной сустава;
- метилпреднизолон внутривенно капельно 250–500 мг, при необходимости введение повторить через 24 ч.

У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК (перорально и периартикулярно) следует рассмотреть возможность использования ингибиторов ИЛ-1 (рис. 1). Из трех ингибиторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры, рилонацепта), согласно рекомендациям EMA (Европейское агентство лекарственных средств) и FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) для лечения тяжелой тофусной подагры, резистентной к традиционной терапии, показан канакинумаб. Препарат назначается в дозе 150 мг подкожно. При необходимости повторного введения канакинумаба интервал между инъекциями должен быть не менее 12 нед. При отсутствии эффекта после первой инфузии повторные введения проводить нецелесообразно.

Согласно рекомендациям EULAR 2016 г. [56], показаниями к началу УСТ являются: повторяющиеся приступы подагрического артрита (не менее 2 в год), наличие тофусов, уратная артропатия и/или наличие камней в почках, пациенты молодого возраста с показателями МК в сыво-

● Рисунок 1. Лечение острого подагрического артрита [56]

● Figure 1. Treatment of acute gouty arthritis [56]



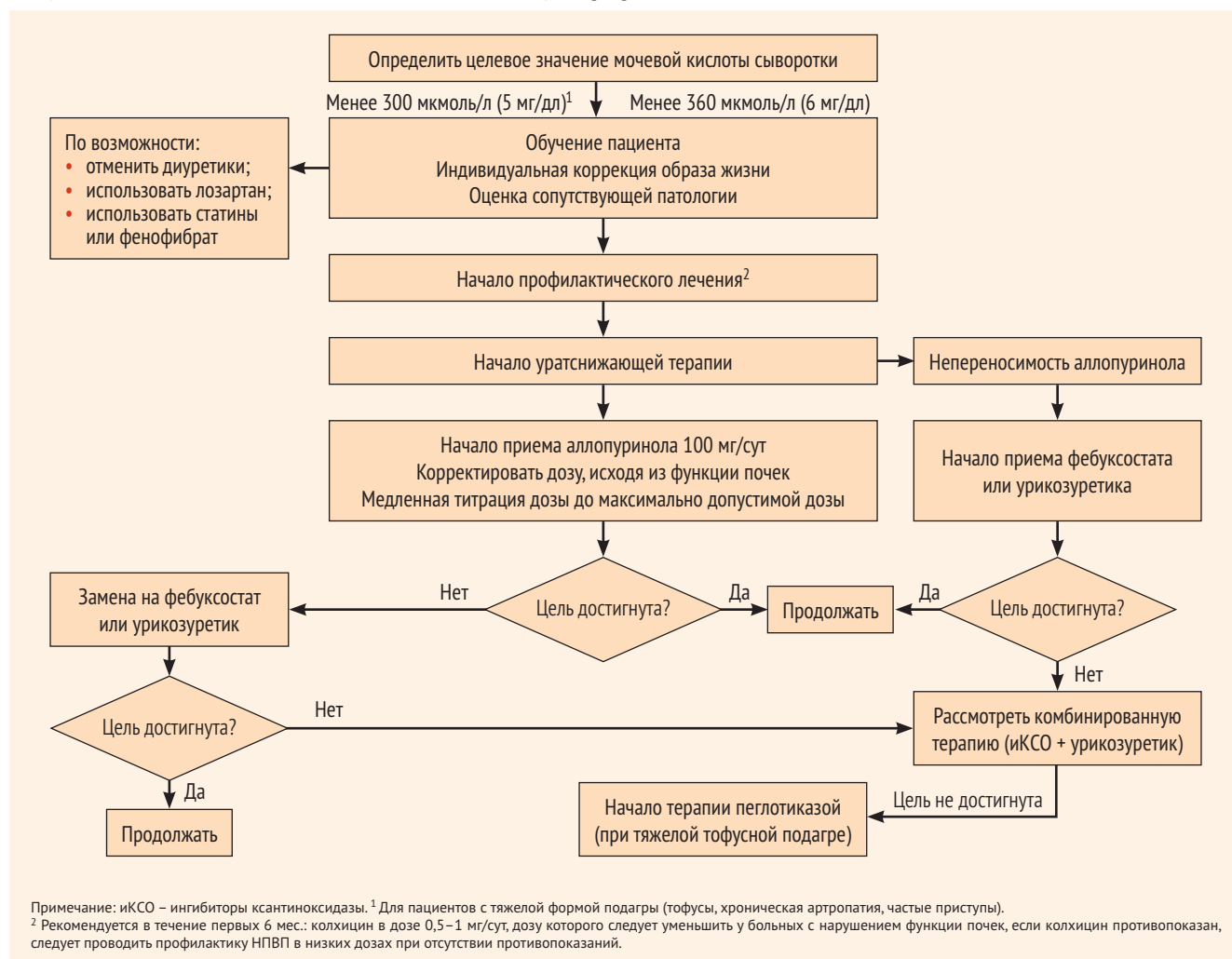
ротке крови выше 8 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или с сопутствующими заболеваниями (ХБП, АГ, ИБС, СН). Препаратом первого выбора является аллопуринол, начинать терапию необходимо с низких доз (100 мг/сут) и увеличивать при необходимости на 100 мг через каждые 2–4 нед. для достижения целевого уровня МК (рис. 2). Длительность такой терапии составляет 6 мес. В последующем назначается поддерживающая доза аллопуринола – 100 мг/сут. При недостаточности функции почек доза аллопуринола определяется в соответствии с величиной клиренса креатинина: при значениях более 60 мл/мин назначается аллопуринол в дозе 200 мг/сут; при величине менее 40 мл/мин – 100 мг, а при снижении клиренса креатинина ниже 10 мл/мин прием аллопуринола ограничивается 100 мг в 3 сут. Применение более высоких доз может привести к усугублению ХБП. Это связано с тем, что аллопуринол блокирует пуриновый распад до ксантина, уровень последнего в крови и в моче возрастает многократно, а ксантинемия и ксантинурия могут оказать вредное воздействие на почки. Противопоказаниями к применению аллопуринола являются: выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз,

беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с ГУ). У пациентов с подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания к его применению, согласно рекомендациям EULAR [56] и ACR [58], необходимо использовать фебуксостат.

Фебуксостат (Аденурик®) – непуриновый селективный ингибитор КСО, вызывает минимальные воздействия на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен, метаболизируется исключительно в печени. Первоначальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки. Если в течение месяца показатели концентрации МК в крови не снижаются до целевых значений (менее 360 мкмоль/л), дозу увеличивают до 120 мг/сут. Прием препарата не зависит от приема пищи. Противопоказаниями для приема препарата Аденурик® являются индивидуальная непереносимость активного вещества фебуксостата, а также хроническая СН. С особой осторожностью следует использовать фебуксостат при развитии ГУ на фоне химиотерапии. Терапевтический эффект препарата Аденурик® наступает через 4–5 нед. терапии, а полное исчезнове-

● **Рисунок 2.** Лечение гиперурикемии у пациентов с подагрой [56]

● **Figure 2.** Treatment of hyperuricemia in patients with gout [56]



ние симптомов подагры происходит в течение 3–4 мес. Важно отметить, что в случае поражения почек прием фебуксостата не приводит к прогрессированию ХБП, в отличие от аллопуринола, доза которого титруется в зависимости от функции почек. Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции [60]. Следует подчеркнуть, что фебуксостат отличается от аллопуринола меньшей токсичностью, более высокой биодоступностью и большей длительностью действия. Фебуксостат в дозе 80 мг соответствует дозе аллопуринола 300 мг. В соответствии с рекомендациями ACR решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься индивидуально. Препараты с иным механизмом действия назначают лишь в том случае, когда не удастся достичь целевого уровня МК сыворотки при использовании ингибиторов КСО или комбинации с ингибиторами КСО [61]. Важно, что именно с ингибированием КСО, возможно, связаны потенциальные нефро- и кардиопротективные эффекты этих препаратов [62–64]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола. Однако по данным исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), ССР на фоне приема фебуксостата может быть выше в сравнении с аллопуринолом [65]. Следовательно, необходимо более детальное изучение данного вопроса после получения результатов уже начавшихся и планируемых исследований, посвященных сравнению влияния на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий аллопуринола и фебуксостата у пациентов с ГУ. Важным является тот факт, что при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста и его применение не противопоказано лицам с ХБП. Научные и клинические данные позволяют широко рекомендовать применение препарата Аденирик® для эффективной терапии подагрического артрита. Показаниями для назначения урикозурических препаратов являются: гипоксcretорный тип подагры при отсутствии подагрической НФП; смешанный тип подагры при суточной экскреции МК менее 450 мг; непереносимость аллопуринола. К этой группе препаратов относятся: пробенецид, сульфинпирозон, этамид, бензбромарон. Комбинированным препаратом является алломарон, содержащий в одной таблетке 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона. Перспективными представляются новые урикозуриетики, точкой приложения которых являются урат-транспортеры (транспортные белки, участвующие в реабсорбции МК в почках) – лезинурад и веринурад. Лезинурад ингибирует функцию двух апикальных транспортеров, ответственных за реабсорбцию МК, – переносчика МК-1 (URAT1) и органического анион-транспортера-4 (OAT4). URAT1 отвечает за большую часть канальцевой реабсорбции МК, OAT4 представляет собой переносчик МК, связанный с развитием почечной ГУ. Лезинурад принимается по 200 мг 1 раз в сутки, утром с пищей и водой. Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой,

изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой сыровоточный уровень МК не может быть достигнут при применении любых других доступных лекарственных препаратов в максимальной дозе (включая комбинации), показана пеглотиказа (препарат пегилированной уриказы, продуцируемый генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующий окисление МК в аллантион). Необходимо сразу и безоговорочно объяснить пациенту, что УСТ при подагре является пожизненной, так же как и гипогликемическая терапия при СД2, АГ и ИБС.

Лечение коморбидных состояний при подагре:

- рекомендуется коррекция гиперлипидемии, АГ, гипергликемии, ожирения и отказ от курения. Данная рекомендация является важным компонентом ведения больных с подагрой;
- при подагре у пациента, получающего петлевые или тиазидные диуретики, если возможно, диуретики заменяют;
- при АГ рассматривают лозартан и блокаторы кальциевых каналов, т. к. эти препараты обладают умеренным урикозурическим эффектом;
- при гиперлипидемии предпочтительно назначение статинов или фенофибратов;
- отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты (для пациентов, принимающих этот препарат по соответствующим показаниям) условно не рекомендуется у пациентов с подагрой независимо от активности заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подагра и бессимптомная гиперурикемия являются состояниями, высоко ассоциированными с патологией почек и сердечно-сосудистой системы. Ухудшение жизненного прогноза у коморбидных пациентов с этими заболеваниями связано с развитием у них более раннего и тяжелого течения атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых катастроф и хронической болезни почек. Современные методы лечения гиперурикемии и подагры, основанные на изменении образа жизни, соблюдении диетических рекомендаций, снижении массы тела, коррекции коморбидных состояний и применении уратснижающей терапии, позволяют управлять этими патологиями при достижении целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола. Однако применение фебуксостата демонстрирует не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня мочевой кислоты, но и лучшую переносимость по сравнению с аллопуринолом. Важно и то, что у лиц пожилого возраста не требуется коррекции дозы фебуксостата, его могут применять пациенты с хронической болезнью почек.



Поступила / Received 12.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 03.10.2020
Принята в печать / Accepted 15.10.2020

- Мазуров В.И. (ред). *Болезни суставов*. СПб.: СпецЛит; 2008. 397 с. Режим доступа: <https://specilit.ru/image/catalog/978-5-299-00352-9/978-5-299-00352-9.pdf>.
- Smith E.U., Diaz-Torne C., Perez-Ruiz F., March L.M. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):811–827. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004.
- Kuo C.F., Grainger M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–662. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91.
- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- Liu H., Zhang X.M., Wang Y.L., Liu B.C. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multi-stage, stratified sampling. *J Nephrol*. 2014;27(6):653–658. doi: 10.1007/s40620-014-0082-z.
- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–999. doi: 10.1002/art.40807.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153–159. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21503850>.
- Xu L., Shi Y., Zhuang S., Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*. 2017;8(59):100852–100862. doi: 10.18632/oncotarget.20135.
- Guan S., Tang Z., Fang X., Wu X., Liu H., Wang C., Hou C. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:162–166. doi: 10.1016/j.archger.2016.02.002.
- Насонов Е.Л. *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 464 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009788744>.
- Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987;82(3):421–426. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
- Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1501–1505. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852278>.
- Dalbeth N., House M.E., Aati O., Tan P., Franklin C., Horne A. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):908–911. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206597.
- De Miguel E., Puig J.G., Castillo C., Peiteado D., Torres R.J., Martin-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):157–158. doi: 10.1136/ard.2011.154997.
- Kim S., Chang Y., Yun K.E., Jung H.S., Lee S.J., Shin H., Ryu S. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):173–181. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
- Puig J.G., de Miguel E., Castillo M.C., Rocha A.L., Martinez M.A., Torres R.J. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):592–595. doi: 10.1080/15257770802136040.
- Pineda C., Amezcua-Guerra L.M., Solano C., Rodriguez-Henriquez P., Hernandez-Diaz C., Vargas A. et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R4. doi: 10.1186/ar3223.
- Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Perez E., Silveira L.H., Ventura-Rios L., Vancini G. et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1814–1821. doi: 10.1002/acr.23549.
- Chang H.Y., Tung C.W., Lee P.H., Lei C.C., Hsu Y.C., Chang H.H. et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):509–515. doi: 10.1097/maj.0b013e3181db6e16.
- Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V., Di Giosia P., Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(4):235–242. doi: 10.1007/s40292-014-0046-3.
- Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):15–24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132.
- Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170–180. doi: 10.1002/acr.20065.
- Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality Risk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009;266(6):558–570. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
- Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885–892. doi: 10.1002/art.24612.
- Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., Cronin C.J., Abdalla A.A., Kiernan T.J. et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647–658. doi: 10.1093/qjmed/hct083.
- Lu Q., Meng X.F., He F.F., Chen S., Su H., Xiong J. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
- Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J Bone Joint Surg Am*. 1972;54(2):357–372. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4568494>.
- Rakic M.T., Valkenburg H.A., Davidson R.T., Engels J.P., Mikkelsen W.M., Neel J.V., Duff I.F. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families. *Am J Med*. 1964;37:862–871. doi: 10.1016/0002-9343(64)90129-9.
- Vazquez-Mellado J., Garcia C.G., Vazquez S.G., Medrano G., Ornelas M., Alcocer L. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(3):105–109. doi: 10.1097/01.rhu.0000129082.42094.fc.
- Khaothiar L., McCowen K.C., Blackburn G.L. Obesity and comorbid conditions. *Clin Cornerstone*. 1999;2(3):17–31. doi: 10.1016/s1098-3597(99)90002-9.
- Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricaemia and gout. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(9):509–510. doi: 10.1136/ard.57.9.509.
- Di Giovine F.S., Malawista S.E., Nuki G., Duff G.W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol*. 1987;138(10):3213–3218. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3033070>.
- Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1375–1381. doi: 10.1172/JCI115142.
- Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T., Takahashi T., Ohkawara S., Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest*. 1998;78(5):559–569. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605181>.
- Schumacher H.R. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med*. 1996;100(2A):46S–52S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89546-0.
- Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7–13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
- Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic followup study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000;283(18):2404–2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404.
- Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072–1078. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
- Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M., Sharma R., Francis D., Knosalla C. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003;107(15):1991–1997. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
- Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S., Rippin G., Hafner G., Daunhauer A. et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(1):12–17. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
- Lehto S., Niskanen L., Ronnema T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998;29(3):635–639. doi: 10.1161/01.str.29.3.635.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers U.F., de Faire U. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995–1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.

43. Hoieggan A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E., Julius S., Devereux R.B., De Faire U. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65(3):1041–1049. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.
44. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., Kivlighn S., Kanellis J., Watanabe S. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41(6):1183–1190. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
45. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H., Feig D.I., Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(3):431–440. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.035.
46. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., Soto V., Franco M., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(5):F1105–F1110. doi: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
47. Mazzali M., Kanellis J., Han L., Feng L., Xia Y.Y., Chen Q. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriolaropathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282(6):F991–F997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
48. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:511. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236883919_Effect_of_local_hyperuricaemia_on_endothelial_function_in_the_human_forearm_vascular_bed.
49. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005;118(8):816–826. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
50. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013;(3):88–93. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/naruseniya-obmena-purinov-v-praktike-vracha-urologa>.
51. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med.* 2020;74:8–17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
52. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
53. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., 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.
54. Borghi C., Tykarski A., Widecka K., Filipak K.J., Domienik-Karłowicz J., Kostka-Jeziorny K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018;25(5):545–563. doi: 10.5603/CJ.2018.0116.
55. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии.* 2019;16(4):8–21. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
56. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
57. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda J. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):31–38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.
58. 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 Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
59. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):617–626. doi: 10.7326/M14-0227.
60. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540–1548. doi: 10.1002/art.24209.
61. Sivera F., Andres M., Carmona L., Kydd A.S.R., Moi J., Seth R. et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):328–335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
62. Higgins P., Dawson J., Lees K.R., McArthur K., Quinn T.J., Walters M.R. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(4):217–226. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x.
63. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
64. Nomura J., Busso N., Ives A., Matsui C., Tsujimoto S., Shirakura T. et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep.* 2014;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
65. 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.

References

1. Mazurov V.I. (ed.) *Diseases of the joints*. Saint Petersburg: SpetsLit; 397 p. (In Russ.) Available at: <https://specitlit.ru/image/catalog/978-5-299-00352-9/978-5-299-00352-9.pdf>.
2. Smith E.U., Diaz-Torne C., Perez-Ruiz F., March L.M. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):811–827. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004.
3. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649–662. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91.
4. Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–39. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
5. Liu H., Zhang X.M., Wang Y.L., Liu B.C. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multi-stage, stratified sampling. *J Nephrol.* 2014;27(6):653–658. doi: 10.1007/s40620-014-0082-z.
6. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991–999. doi: 10.1002/art.40807.
7. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Zhernakova Y.V. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of esse-rf epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):153–159. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21503850>.
8. Xu L., Shi Y., Zhuang S., Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget.* 2017;8(59):100852–100862. doi: 10.18632/oncotarget.20135.
9. Guan S., Tang Z., Fang X., Wu X., Liu H., Wang C., Hou C. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;64:162–166. doi: 10.1016/j.archger.2016.02.002.
10. Nasonov E.L. *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 464 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009788744>.
11. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82(3):421–426. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
12. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1501–1505. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852278>.
13. Dalbeth N., House M.E., Aati O., Tan P., Franklin C., Horne A. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):908–911. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206397.
14. De Miguel E., Puig J.G., Castillo C., Peiteado D., Torres R.J., Martin-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):157–158. doi: 10.1136/ard.2011.154997.
15. Kim S., Chang Y., Yun K.E., Jung H.S., Lee S.J., Shin H., Ryu S. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(2):173–181. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
16. Puig J.G., de Miguel E., Castillo M.C., Rocha A.L., Martinez M.A., Torres R.J. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):592–595. doi: 10.1080/15257770802136040.

17. Pineda C., Amezcua-Guerra L.M., Solano C., Rodriguez-Henriquez P., Hernandez-Diaz C., Vargas A. et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R4. doi: 10.1186/ar3223.
18. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Perez E., Silveira L.H., Ventura-Rios L., Vancini G. et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1814–1821. doi: 10.1002/acr.23549.
19. Chang H.Y., Tung C.W., Lee P.H., Lei C.C., Hsu Y.C., Chang H.H. et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. *Am J Med Sci.* 2010;339(6):509–515. doi: 10.1097/maj.0b013e3181db6e16.
20. Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V., Di Giosia P., Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;21(4):235–242. doi: 10.1007/s40292-014-0046-3.
21. Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):15–24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132.
22. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):170–180. doi: 10.1002/acr.20065.
23. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS). *J Intern Med.* 2009;266(6):558–570. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
24. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):885–892. doi: 10.1002/art.24612.
25. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., Cronin C.J., Abdalla A.A., Kiernan T.J. et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013;106(7):647–658. doi: 10.1093/qjmed/hct083.
26. Lv Q., Meng X.F., He F.F., Chen S., Su H., Xiong J. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
27. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54(2):357–372. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4568494>.
28. Rakic M.T., Valkenburg H.A., Davidson R.T., Engels J.P., Mikkelsen W.M., Neel J.V., Duff I.F. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families. *Am J Med.* 1964;37:862–871. doi: 10.1016/0002-9343(64)90129-9.
29. Vazquez-Mellado J., Garcia C.G., Vazquez S.G., Medrano G., Ornelas M., Alcocer L. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol.* 2004;10(3):105–109. doi: 10.1097/01.rhu.0000129082.42094.fc.
30. Khashan L., McCowen K.C., Blackburn G.L. Obesity and comorbid conditions. *Clin Cornestone.* 1999;2(3):17–31. doi: 10.1016/s1098-3597(99)90002-9.
31. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricemia and gout. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(9):509–510. doi: 10.1136/ard.57.9.509.
32. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Nuki G., Duff G.W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol.* 1987;138(10):3213–3218. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3033070>.
33. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1375–1381. doi: 10.1172/JCI115142.
34. Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T., Takahashi T., Ohkawara S., Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest.* 1998;78(5):559–569. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605181>.
35. Schumacher H.R. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med.* 1996;100(2A):465–525. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89546-0.
36. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7–13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
37. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic followup study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2000;283(18):2404–2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404.
38. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study. *Hypertension.* 2000;36(6):1072–1078. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
39. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M., Sharma R., Francis D., Knosalla C. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation.* 2003;107(15):1991–1997. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517A0.
40. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S., Rippin G., Hafner G., Daunhauer A. et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89(1):12–17. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
41. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998;29(3):635–639. doi: 10.1161/01.str.29.3.635.
42. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers U.F., de Faire U. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995–1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
43. Hoieggan A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E., Julius S., Devereux R.B., De Faire U. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65(3):1041–1049. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.
44. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., Kivlighn S., Kanellis J., Watanabe S. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41(6):1183–1190. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
45. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H., Feig D.I., Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(3):431–440. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.035.
46. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., Soto V., Franco M., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(5):F1105–F1110. doi: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
47. Mazzali M., Kanellis J., Han L., Feng L., Xia Y.Y., Chen Q. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282(6):F991–F997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
48. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:511. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236883919_Effect_of_local_hyperuricaemia_on_endothelial_function_in_the_human_forearm_vascular_bed.
49. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005;118(8):816–826. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
50. Jarovoy S.K., Maksudov R.R. Purine metabolism disturbances in the urological practice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology.* 2013;(3):88–93. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/naruseniya-obmena-purinov-v-praktike-vracha-urologa>.
51. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med.* 2020;74:8–17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
52. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
53. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., 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.
54. Borghi C., Tykarski A., Widecka K., Filipak K.J., Domienik-Karłowicz J., Kostka-Jeziorny K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018;25(5):545–563. doi: 10.5603/CJ.2018.0116.
55. Chazova I.E., Zhernakova J.V., Kisliak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8–21. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
56. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
57. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda J. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):31–38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.

58. 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 Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
59. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):617–626. doi: 10.7326/M14-0227.
60. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540–1548. doi: 10.1002/art.24209.
61. Sivera F., Andres M., Carmona L., Kydd A.S.R., Moi J., Seth R. et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328–335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
62. Higgins P., Dawson J., Lees K.R., McArthur K., Quinn T.J., Walters M.R. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(4):217–226. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x.
63. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
64. Nomura J., Busso N., Ives A., Matsui C., Tsujimoto S., Shirakura T. et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
65. 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.

Информация об авторах:

Мазуров Вадим Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный консультант, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; SPIN-код: 6823-5482; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Беляева Ирина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; SPIN-код: 3136-9062; e-mail: belib@mail.ru

Петрова Марианна Семеновна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: podagra@bk.ru

Башкинов Роман Андреевич, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; SPIN-код: 5169-5066; e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

Information about the authors:

Vadim I. Mazurov, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored worker of science of Russia, Principal scientific advisor, 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 "North-Western 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: maz.nwgm@yandex.ru

Irina B. Belyaeva, Dr. of Sci. (Med.), 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 "North-Western 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

Marianna S. Petrova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant 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 "North-Western 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: podagra@bk.ru

Roman A. Bashkinov, Postgraduate 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 "North-Western 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: bashkinov-roman@mail.ru

Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда

Ю.С. Филатова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-3024-9483, e-mail: y.s.filatova@mail.ru

И.Н. Соловьев^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9347-1551, e-mail: giper75@mail.ru

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

² Центр диагностики и профилактики; 50003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Остеоартрит (ОА) – распространенное заболевание, занимает ведущее место по числу случаев нетрудоспособности в мире. Патогенез этой актуальной нозологии активно обсуждается, и исследователями было предложено множество доказательств ведущей роли воспаления в патогенезе остеоартрита, которое, стимулируя внутренние катаболические реакции хондроцитов, приводит к воспалению синовиальной оболочки и, как следствие, возникновению боли в суставах. ОА является заболеванием с самой высокой частотой сопутствующих заболеваний, что осложняет выбор препаратов для его лечения. И несмотря на разнообразие рекомендаций, вопрос лечения пациентов с ОА остается сложным. Опираясь на рекомендации ESCEO, которые были обновлены в 2019 г., следует придерживаться пошаговой тактики, согласно которой на 2-й ступени терапии в рамках продвинутой фармакологической коррекции рекомендовано внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты. Внутрисуставная инъекция гиалуроновой кислоты представляет собой альтернативный вариант местного лечения, обеспечивающий симптоматическое преимущество без системных нежелательных явлений. В клиническом примере продемонстрирован опыт совместного принятия решения о тактике ведения пациентки с персистирующим ОА и неэффективностью терапии на предшествующих этапах. Предпочтение было отдано препарату с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой, в производстве которого не использовались сшивающие агенты ввиду его эффективности и безопасности. Был продемонстрирован хороший обезболивающий и симптом-модифицирующий эффект препарата с сохранением результата на 6 мес. Авторы считают, что у пациентов с высокой коморбидностью препараты для внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты могут занять достойное место в терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, совместное ведение пациента с остеоартритом, внутрисуставное введение, коморбидность

Для цитирования: Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда. *Медицинский совет*. 2020;(19):89–97. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-89-97.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management tactics for patients with osteoarthritis: a joint view of a rheumatologist and an orthopedic traumatologist

Yulia S. Filatova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-3024-9483, e-mail: y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9347-1551, e-mail: giper75@mail.ru

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

² Center for diagnostics and prevention; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia

Abstract

Osteoarthritis is a common disease and occupies the leading place in the number of cases of disability in the world. The pathogenesis of this topical nosology is actively condemned, and researchers have offered a lot of evidence for the leading role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis, which, by stimulating internal catabolic reactions of chondrocytes, leads to inflammation of the synovial membrane and, as a result, the occurrence of joint pain. Osteoarthritis is the disease with the highest incidence of comorbidities, which complicates the choice of medications for its treatment. And, despite the variety of recommendations, the issue of treating patients with OA remains complex. Based on the recommendations of ESCEO, which were updated in 2019, it is necessary to follow a step-by-step tactic, according to which the introduction of hyaluronic acid preparations intra-articularly is recommended at the 2nd stage of therapy as part of advanced pharmacological correction. Intra-articular hyaluronic acid injection is an alternative local treatment option that provides symptomatic benefit without systemic adverse events. The clinical example demonstrates the experience of joint decision-making on the tactics of managing a patient with persistent OA and the ineffectiveness of therapy at the previous stages. Preference was given to the preparation with high-molecular hyaluronic acid, in the production of which no cross-linking agents were used, due to its effectiveness and safety. A good analgesic and symptom modifying effect of the drug was demonstrated with the result remaining for 6 months. The authors believe that in patients with high comorbidity, drugs for intra-articular administration of hyaluronic acid can take a worthy place in the treatment of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, hyaluronic acid, joint management of a patient with osteoarthritis, intra-articular administration, comorbidity

For citation: Filatova Yu.S., Solovyov I.N. Management tactics for patients with osteoarthritis: a joint view of a rheumatologist and an orthopedic traumatologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):89–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-89-97.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – широко распространенное заболевание в популяции, является очень частой причиной инвалидности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОА страдает более 150 млн человек в мире [2]. В большинстве развитых стран ОА страдает около 12% населения. По данным Российского эпидемиологического исследования, ОА с поражением крупных суставов обнаружен у 13% населения [3]. Анализ статистических показателей заболеваемости ревматическими заболеваниями у взрослого населения России, среди которых ведущую роль занимает ОА, свидетельствует о нарастании в целом по стране числа больных с этой патологией [4]. А в систематическом обзоре 2019 г. были продемонстрированы доказательства связи ОА коленных суставов с преждевременной смертностью [5].

Патогенез ОА включает механические, клеточные и воспалительные факторы. Заболевание характеризуется ремоделированием субхондральной кости с образованием остеофитов, деградацией хряща синовиальным фиброзом, что клинически проявляется болью, нарушением функции и снижением качества жизни больных. Известно, что воспаление синовиальной оболочки встречается как на ранней, так и на поздней стадиях ОА [6, 7]. В настоящее время существует множество доказательств того, что воспаление играет основную роль в патогенезе ОА, стимулируя внутренние катаболические реакции хондроцитов, способствуя воспалению синовиальной оболочки, что приводит к боли в суставах [8]. Анализ постоянно растущего числа исследований указывает на особую роль сети цитокинов в патогенезе ОА. Во время прогрессирования ОА синтез и их действие могут изменяться в зависимости от продолжительности и тяжести заболевания [9]. Значительный прогресс в понимании разнообразных патогенетических механизмов ОА привел к необходимости создания классификации, основанной на фенотипировании пациентов в зависимости от преобладающих патофизиологических изменений, не только для индивидуального подбора терапии, но и для перехода от недостаточно эффективного симптоматического лечения к более эффективному, «болезнь-модифицирующему», а также разработки профилактических методов с учетом фенотипически детерминированных факторов риска [10].

ОА является заболеванием с самой высокой частотой сопутствующих заболеваний. Большинство когортных исследований подчеркивают, что пациенты имеют более чем одно хроническое заболевание, самыми частыми из которых являются гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца [11–13]. Наличие коморбидных состояний у пациентов с ОА оказывает значительное влияние на персистенцию и прогрессирование ОА [14]. В ретроспективном анализе 23 892 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов было продемонстрировано, что большинство людей (62%) имеют по крайней мере одно хроническое заболе-

вание, причем часто встречаемым является гипертония, а наиболее распространенным – сочетание гипертонической болезни и сахарного диабета. Также была показана высокая взаимосвязь большого количества сопутствующих заболеваний с более низким уровнем образования, более высокой частотой и тяжестью боли, более распространенной болью, страхом боли, более низким качеством жизни, более высоким использованием обезболивающих препаратов, более низким уровнем физической активности [15].

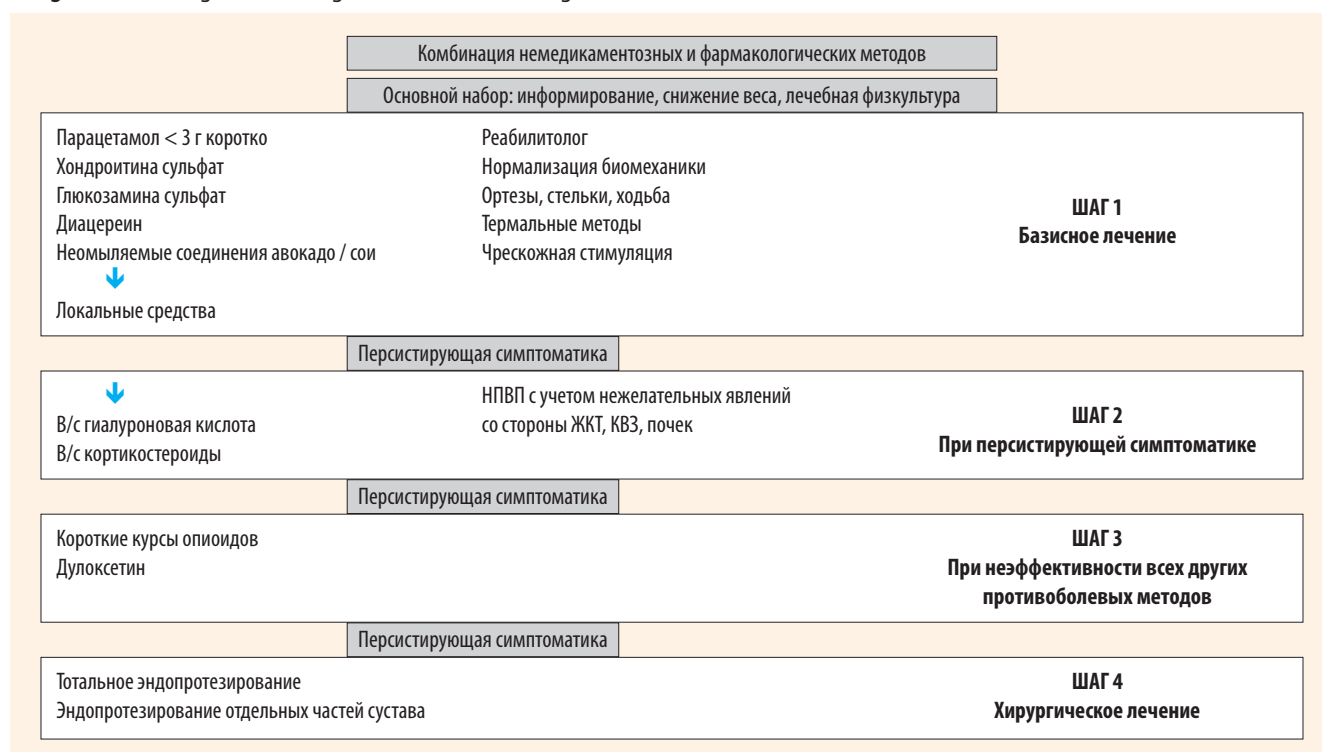
Больные ОА, имеющие часто не одно коморбидное состояние, нуждаются в длительном лечении для подавления боли, воспаления и предотвращения прогрессирования заболевания. При этом выбор терапевтического средства должен проводиться с учетом отсутствия негативного влияния на течение сопутствующих состояний или на функцию органов или систем. В РФ были разработаны клинические рекомендации ведения больных с ОА и коморбидностью в общей врачебной практике, в которых особое место уделяется симптом-модифицирующим препаратам замедленного действия [16].

Рекомендации по лечению ОА в разное время были опубликованы несколькими сообществами, такими как: Американский колледж ревматологии (American College of Rheumatology, ACR, 2012 г.), EULAR (2013 и 2018 гг.), Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI, 2010 и 2014 гг.), Американская академия хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS, 2008 и 2013 гг.), Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2008 и 2014 гг.), Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO, 2014 и 2016 гг.), Ассоциация ревматологов России (АРР, 2017 г.), Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ, 2016 г.). Несмотря на разнообразие рекомендаций, вопрос лечения пациентов с ОА остается сложным. Опираясь на рекомендации ESCEO, которые были обновлены в 2019 г., следует придерживаться пошаговой тактики, которая нашла свое отражение в практической деятельности (рис. 1). Согласно тактике ведения на 2-й ступени терапии в рамках продвинутой фармакологической коррекции рекомендовано введение препаратов гиалуроновой кислоты внутрисуставно.

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Естественная гиалуроновая кислота (ГЛК) представляет собой гидрофильную макромолекулу – биологический полимер, состоящий из десятков тысяч элементов (D-глюкуроновой кислоты и DN-ацетилглюкозамина), соединенных гликозидными связями. ГЛК входит в состав экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), выполняя функцию естественного амортизатора, который выполняет функцию

- **Рисунок 1.** Алгоритмы рекомендаций ESCEO для лечения ОА
 ● **Figure 1.** ESCEO guidelines algorithms for the management of osteoarthritis



компенсации механического стресса и обеспечивает подвижность (скольжение) биологических волокон и клеток. ГлК составляет основу синовиальной жидкости и суставного хряща, обеспечивая их взаимосвязь, упругость и устойчивость к нагрузкам. Кроме этого, ГлК – важный регулятор анаболических и иммунных процессов (взаимодействует с рецепторами хондроцитов, фибробластов и макрофагальных клеток) [17, 18].

Изначально ГлК была создана как «протез», который бы компенсировал утрату естественных свойств синовиальной жидкости (вязкость, упругость) при развитии ОА. В серии исследований, выполненных как на биологических моделях, так и с участием пациентов, были обнаружены ее многочисленные биологические эффекты. Так, в исследованиях было показано, что ГлК снижает апоптоз хондроцитов, одновременно увеличивая их пролиферацию [19, 20], стимулирует синтез протеогликанов, замедляя прогрессирование ОА [21, 22]. Также было продемонстрировано, что ГлК подавляет многочисленные медиаторы воспаления через связывание TLR2 и 4, включая TNF- α , IL-1- β , IL-17, MMP-13 и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) [23]. ГлК влияет на субхондральную кость через подавление MMP-13 и IL-6 через связывание CD44, что потенциально предотвращает аномальный метаболизм костной ткани [24].

Внутрисуставная инъекция ГлК представляет собой альтернативный вариант местного лечения, обеспечивающий симптоматическое преимущество без системных нежелательных явлений, связанных с применением кортикостероидов. Многочисленные рандомизированные

клинические исследования и метаанализы, направленные на оценку эффективности и безопасности препаратов ГлК, продемонстрировали от умеренных до убедительных выводов в пользу ГлК [25–27]. Метаанализ, сравнивающий эффективность фармакологических вмешательств при ОА коленного сустава, показал, что препараты ГлК являются наиболее эффективным лечением по сравнению с плацебо по влиянию на боль (95%-ный достоверный интервал [CrI] 0,39–0,88) [28]. В результате метаанализа, в который были включены 22 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, не было статистически значимой разницы в частоте побочных эффектов в группах с лечением ГлК и плацебо, что подтверждает высокий профиль безопасности препаратов этой группы [29]. Показано также, что ГлК при внутрисуставном введении оказывает более длительное, до 6 мес., влияние на боль и функцию по сравнению с кортикостероидами [26, 30, 31].

Молекулярная масса коммерческих препаратов ГлК существенно различается: у низкомолекулярных препаратов она составляет от 0,5 до 3,5 млн Да, у высокомолекулярных – свыше 6 млн [17]. В ряде исследований было продемонстрировано, что анальгетические эффекты ГлК проявляются в механочувствительных растягивающихся активированных ионных каналах, где активность каналов значительно снижается при связывании ГлК. Также было доказано, что препараты, содержащие высокомолекулярную ГлК, снижают механическую чувствительность активированных растяжением ионных каналов, которые эффективно блокируют болевую реак-

цию. Было замечено, что препараты с низкомолекулярной ГЛК менее эффективны в блокировании этого ответа [32].

Однако нативная ГЛК менее эффективна и должна быть сначала сшита, чтобы обеспечить стабильность и улучшить функциональность гелей [33]. Для сшивания ГЛК используются различные методы, такие как водорастворимое карбодиимидное сшивание, поливалентное гидразидное сшивание, дивинилсульфонное сшивание, дисульфидное сшивание и фотосшивание через конъюгацию глицидилметакрилата [34]. Также шивку используют с целью увеличения периода полувыведения после инъекции и, следовательно, терапевтической эффективности [35].

Таким образом, введение препаратов ГЛК на 2-м шаге ступенчатой терапии, согласно рекомендациям ESCEO, является оптимальным с точки зрения влияния препаратов на прогрессирование заболевания и уменьшения основных симптомов (боль, ограничение функции), особенно у пациентов с высокой коморбидностью. Выбор препаратов ГЛК должен основываться на эффективности молекулы и безопасности шивки. Тактику ведения совместного ведения пациентов хотелось бы продемонстрировать на клиническом примере.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

На консультацию к ревматологу обратилась пациентка Н. 65 лет с жалобами на стартовые боли в коленных суставах, больше слева (боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) слева – 7 баллов, справа – 5 баллов). Из анамнеза известно, что боли беспокоят в течение 6 лет, периодически отмечает ухудшение. На протяжении всего периода принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по потребности, неоднократно проходила курсы физиотерапии, использовала местные формы НПВП. На фоне терапии отмечала непродолжительный положительный эффект. Текущее ухудшение отмечает около месяца, стала замечать стойкое усиление боли в левом коленном суставе, принимала НПВП местно с незначительным эффектом. Из анамнеза жизни: работает продавцом в магазине (смены по 12 ч на ногах), оперативных вмешательств не было. Наследственность по суставной патологии не отягощена. В течение последних 10 лет наблюдается у эндокринолога и кардиолога. В 2016 г. был установлен диагноз «язва желудка», проведен курс терапии с хорошим эффектом. С тех пор периодически принимает ингибиторы протонной помпы. В 2018 г. перенесла инфаркт миокарда (ИМ).

Из сопутствующей патологии: Гипертоническая болезнь 2-й ст., риск 3, ишемическая болезнь сердца (ИБС): постинфарктный кардиосклероз (ПИСК, ИМ 2018). Сахарный диабет 2-го типа с целевым уровнем HbA1c < 8%. Язвенная болезнь желудка вне обострения.

При осмотре на приеме ревматолога: вес 86 кг, рост 162 см (индекс массы тела = 32,77 – ожирение 1-й ст.). Коленные суставы не деформированы, отмечается болез-

ненность при пальпации в периартикулярных точках, более выраженная слева. Экссудативных явлений нет (симптом баллотирования наколенников отрицательный). Имеются незначительные ограничения в движениях больше справа, болезненность при движениях.

Диагноз основного заболевания: Локализованный остеоартрит: двусторонний гонартрит 2-й ст. M17.1.

Осложнения: нет.

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь 2-й ст., риск 3, сахарный диабет 2-го типа с целевым уровнем HbA1c < 8%. ИБС. ПИСК (ИМ 2018). Язвенная болезнь желудка вне обострения.

Направлена на обследование: рентгенограмма коленных суставов, УЗИ коленных суставов, общий анализ крови, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, мочевая кислота.

Назначено: селективные НПВП в терапевтических дозировках на 7 дней и ингибиторы протонной помпы.

При повторном визите через 7 дней: отмечает незначительное уменьшение боли (ВАШ, справа – 6, слева – 4) – снижение болевого синдрома на 15%, что является, согласно рекомендациям по лечению скелетно-мышечной боли [36], незначительным эффектом и требует пересмотра терапии. На фоне терапии стала отмечать боли в эпигастрии. На рентгенограмме – рентгенологическая картина остеоартроза 2-й стадии по Келлгрэн, лигаментоз (рис. 2). По УЗИ – признаки гонартроза. Данных за синовит нет. В анализах крови отклонений не обнаружено.

● **Рисунок 2.** Рентгенограмма коленных суставов в прямой проекции пациентки Н.

● **Figure 2.** Frontal view X-ray of knee joints of patient N.



Была проведена совместная консультация с травматологом-ортопедом с целью исключения других причин стойкого болевого синдрома и коррекции терапии – решение вопроса о необходимости внутрисуставного вмешательства.

При осмотре травматологом: ходит, хромая на правую ногу. Оси ног – равны, укорочения нет. Движения в левом коленном суставе в крайних отведениях болез-

ненны, сгибание – 90°, разгибание – 175°, боли в коленном суставе при движениях, усиливающиеся при спуске по лестнице. Движения в правом коленном суставе умеренно болезненны, сгибание – 60°, разгибание – 180°, ноющие боли в коленном суставе при движениях. Отмечает локальную боль в правом коленном суставе в области медиального мыщелка большеберцовой кости и по ходу коллатеральной связки. Чувствительность и движения в пальцах сохранены. Пульс на артерии тыла обеих стоп отчетливый (рис. 3). Болевой синдром в правом и левом коленном суставе при движениях резко усиливается, отмечается крепитация при движениях. Болевой синдром в левом коленном суставе по ВАШ – 6, в правом – 4.

- **Рисунок 3.** Пациентка Н. перед введением препарата
- **Figure 3.** Patient N. before drug administration



При осмотре травматологом-ортопедом были исключены другие причины болевого синдрома. Учитывая высокую коморбидность, отсутствие эффективности от приема НПВП, отсутствие явлений синовита и необходимости внутрисуставного введения кортикостероидов, согласно рекомендациям ESCEO 2019 г., было принято решение о внутрисуставном введении препаратов ГЛК.

В асептических условиях выполнена внутрисуставная инъекция Sol. Lidocaini 2% 2,0 мл в верхне-внутренний заворот левого коленного сустава. Произведена аспирационная проба, получено 5 мл светло-желтой синовиальной жидкости (рис. 4).

По снятии шприца на иглу фиксирован шприц с ГЛК (Рипарт лонг 2% 3,0 мл), препарат медленно введен в полость сустава, игла извлечена.

Наложена асептическая повязка (рис. 5). Подобная процедура выполнена на левом коленном суставе, при аспирационной пробе получено 2 мл светло-желтой синовиальной жидкости.

После выполнения внутрисуставных инъекций в полость коленных суставов пациентке рекомендовано было соблюдать ограничительный двигательный режим в течение 2 сут.

На контрольном осмотре, на третьи сутки после выполнения внутрисуставных инъекций, отмечает положительную динамику в виде уменьшения болевого синдрома ВАШ в левом коленном суставе – 4 балла,

- **Рисунок 4.** Аспирационная проба
- **Figure 4.** Aspiration test



в правом – 2 балла. Отека коленных суставов нет, место инъекции не изменено, усиления боли после инъекций не было.

Объективно: ходит с опорой, хромоты нет. Оси ног – равны, укорочения нет. Движения в правом коленном суставе незначительно болезненны, сгибание – 50°, разгибание – 180°, боли в коленном суставе при спуске по лестнице нет. Отмечает легкую болезненность в левом коленном суставе в области медиального мыщелка большеберцовой кости и по ходу коллатеральной связки. Чувствительность и движения в пальцах сохранены. Пульс на артерии тыла обеих стоп отчетливый. Болевой синдром в правом коленном суставе отсутствует.

Рекомендовано снижение веса, регулярные занятия лечебной физкультурой, повторные инъекции рипарта 3% 3,0 мл через год, осмотр через 6 мес.

- **Рисунок 5.** Пациентка Н., состояние коленного сустава после введения препарата
- **Figure 5.** Patient N., knee joint condition after drug administration



Через 6 мес. после проведенной инъекции пациентка отмечала уменьшение боли. Отсутствие ухудшений за истекший период, снижение потребности в приеме НПВП по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В настоящее время вопрос поиска и внедрения в повседневную практику безопасных и эффективных препаратов для лечения ОА у пациентов с высоким уровнем коморбидности крайне актуален [37]. Согласно рекомендациям лечения ОА на 2-м этапе эксперты ESCEO рекомендуют в/с введение препаратов ГЛК в случае противопоказаний к НПВП или отсутствия ответа на проводившуюся ранее терапию. Часть экспертов считают, что внутрисуставное введение ГЛК имеет более благоприятный профиль безопасности, чем прием НПВП, и может быть альтернативой последним при лечении ОА, особенно у пожилых пациентов и лиц с высокой коморбидностью. Препараты ГЛК способствуют не только снижению интенсивности болевого синдрома при ОА, но и улучшают функцию, при этом длительность эффекта может сохраняться до 6 мес.

В клиническом примере у пациентки наблюдалось отсутствие эффекта на проводимую терапию НПВП, высокий риск осложнений и большое количество сопутствующих состояний, негативно влияющих на течение ОА. Выбор препарата ГЛК основывался на том, что молекулярная масса молекулы в рипарте равна 3,88 мДа¹. В настоящее время общепризнанной считается точка зрения, согласно которой гиалуронаты с молекулярной массой, близкой к нормальной (наблюдающейся в здоровой синовиальной жидкости – около 3000 кДа), обеспечивают оптимальные упругие свойства внутрисуставной среды и, как следствие, максимальную механическую защиту суставного хряща оптимальной безопасностью препарата. Субстанция, используемая в препарате, производится концерном BLOOMAGE, который является мировым лидером в производстве препаратов на основе ГЛК. Процесс очистки молекул ГЛК и их стабилизация

происходит по запатентованной швейцарской технологии, процесс роботизирован, что гарантирует стабильное качество каждой партии. Сшивание молекулы в препарате проводится методом термостивки без использования химических сшивающих агентов, что исключает возможность развития аллергических реакций и других побочных эффектов.

В данном клиническом примере продемонстрирована тактика совместного ведения пациента с ОА ревматологом и травматологом-ортопедом на этапе неэффективности первых шагов терапии (согласно клиническим рекомендациям). Мы считаем, что именно на этом этапе необходимо совместное принятие решения о тактике дальнейшего ведения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА – хроническое заболевание, поражающее значительную часть популяции. В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения лечение ОА становится все более сложной проблемой. Выбор адекватной терапии у пациента с высокой коморбидностью является непростой задачей для врача. Учитывая это, следует уделить внимание препаратам ГЛК для внутрисуставного введения, т. к. они обладают разнообразными свойствами: противовоспалительными, анальгетическими и хондропротективными. Внутрисуставное введение препаратов ГЛК пациентам с ОА коленных суставов позволяет избежать полипрагмазии, что особенно важно при лечении пациентов пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение) [38], а также добиться снижения частоты приема НПВП, улучшения функции суставов и прогноза заболевания. При выборе препаратов следует обращать внимание на молекулярную массу молекул ГЛК и их способ сшивания. Совместное ведение пациента с ОА ревматологом и травматологом-ортопедом позволяет шире взглянуть на клиническую ситуацию, исключить другие причины болевого синдрома и выбрать тактику оптимального ведения пациента.



Поступила / Received 30.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2020

Принята в печать / Accepted 21.10.2020

¹ Сертификат № 18-E040401. Режим доступа: <https://ripart.info/#&gid=1&pid=3>.

Список литературы

1. Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1323–1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
2. Musumeci G., Aiello F.C., Szyclinska M.A., Di Rosa M., Gastrogiovanni P., Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviors that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6093–6112. doi: 10.3390/ijms16036093.
3. 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.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. *Современная ревматология.* 2019;13(4):11–17. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.
5. Cleveland R.J., Nelson A.E., Callahan L.F. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(S120):24–30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6934074>.
6. Loeuille D., Chary-Valckenaere I., Champigneulle J., Rat A.C., Toussant F., Pinzano-Watrin A. et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3492–3501. doi: 10.1002/art.21373.

7. Sellman J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):625–635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
8. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(1):79–85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353.
9. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):471–478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
10. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология.* 2019;13(2):4–8. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
11. Farmer C., Fenu E., O'Flynn N., Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2016;354:i4843. doi: 10.1136/bmj.i4843.
12. Wesseling J., Welsing P.M., Bierma-Zeinstra S.M., Dekker J., Gorter K.J., Kloppenburg M. et al. Impact of self-reported comorbidity on physical and mental health status in early symptomatic osteoarthritis: the CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):180–188. doi: 10.1093/rheumatology/kes288.
13. van Dijk G.M., Veenhof C., Schellevis F., Hulsmans H., Bakker J.P., Arwert H. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
14. Alvarez C., Cleveland R.J., Schwartz T.A., Renner J.B., Murphy L.B., Jordan J.M. et al. Comorbid conditions and the transition among states of hip osteoarthritis and symptoms in a community-based study: a multi-state time-to-event model approach. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):12. doi: 10.1186/s13075-020-2101-x.
15. Muckelt P.E., Roos E.M., Stokes M., McDonough S., Grønne D.T., Ewings S. et al. Comorbidities and their link with individual health status: A cross-sectional analysis of 23,892 people with knee and hip osteoarthritis from primary care. *J Comorb.* 2020;10:2235042X20920456. doi: 10.1177/2235042X20920456.
16. Наумов А.В., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации. М.; 2016. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
17. Iannitti T., Lodi D., Palmieri B. Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis Focus on the Clinical Use of Hyaluronic Acid. *Drugs R D.* 2011;11(1):13–27. doi: 10.2165/11539760-000000000-00000.
18. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
19. Brun P., Panfilo S., Daga Gordini D., Cortivo R., Abatangelo G. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(3):208–216. doi: 10.1016/S1063-4584(02)00352-7.
20. Brun P., Zavan B., Vindigni V., Schiavinato A., Pozzuoli A., Iacobellis C., Abatangelo G. In vitro response of osteoarthritic chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes to a 500–730 kDa hyaluronan amide derivative. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012;100(8):2073–2081. doi: 10.1002/jbm.b.32771.
21. Williams J., Zhang J., Kang H., Ummadi V., Homandberg G.A. The effects of hyaluronic acid on fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis in skeletally mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(1):44–49. doi: 10.1053/joca.2002.0864.
22. Brandt K.D., Block J.A., Michalski J.P., Moreland L.W., Caldwell J.R., Lavin P.T. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;385:130–143. doi: 10.1097/00003086-200104000-00021.
23. Campo G.M., Avenoso A., Nastasi G., Micali A., Prestipino V., Vaccaro M. et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(9):1170–1181. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006.
24. Hiraoka N., Takahashi Y., Arai K., Honjo S., Nakawaga S., Tsuchida S. et al. Hyaluronan and intermittent hydrostatic pressure synergistically suppressed MMP-13 and IL-6 expressions in osteoblasts from OA subchondral bone. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(51):97. doi: 10.1016/S1063-4584(09)60186-2.
25. Maheu E., Rannou F., Reginster J.Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4 Suppl):28–33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008.
26. Cooper C., Rannou F., Richette P., Bruyère O., Al-Daghri N., Altman R.D. et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1287–1296. doi: 10.1002/acr.23204.
27. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.CD005321.
28. Bannuru R.R., Schmid C.H., Kent D.M., Vaysbrot E.E., Wong J.B., McAlindon T.E. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):46–54. doi: 10.7326/M14-1231.
29. Honvo G., Leclercq V., Geerinck A., Thomas T., Veronese N., Charles A. et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl 1):45–64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
30. Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E., Price L.L., Schmid C.H., McAlindon T.E. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(12):1704–1711. doi: 10.1002/art.24925.
31. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., Schmid C.H., McAlindon T.E. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(6):611–619. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
32. Pena Ede L., Sala S., Rovira J.C., Schmidt R.F., Belmonte C. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain.* 2002;99(3):501–508. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00260-9.
33. Yoshioka K., Yasuda Y., Kisukeda T., Nodera R., Tanaka Y., Miyamoto K. Pharmacological effects of novel cross-linked hyaluronate, Gel-200, in experimental animal models of osteoarthritis and human cell lines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(6):879–887. doi: 10.1016/j.joca.2014.04.019.
34. Sun S.F., Hsu C.W., Lin H.S., Liou I.H., Chen Y.H., Hung C.L. Comparison of single intra-articular injection of novel hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with synvisc-one for knee osteoarthritis: a Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(6):462–471. doi: 10.2106/JBIS.16.00469.
35. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel).* 2018;10(7):701. doi: 10.3390/polym10070701.
36. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баиринов 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.
37. Белова К.Ю., Назарова А.В. Стратегия лечения остеоартрита у мультиморбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии. *Медицинский совет.* 2020;11(1):164–176. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.
38. Елисеева Л.Н., Карташова С.В., Бледнова А.Ю., Семизарова И.В. Преимущества использования протекторов синовиальной жидкости при гонартрозе. *PMJ. Медицинское обозрение.* 2019;11(2):103–106. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Preimuschestva_ispolzovaniya_protectorov_sinovialnoy_zhidkosti_pri_gonartroze.

References

1. Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1323–1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
2. Musumeci G., Aiello F.C., Szychlinska M.A., Di Rosa M., Gastrogiovanni P., Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviors that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6093–6112. doi: 10.3390/ijms16036093.
3. 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.
4. Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11–17. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.
 5. Cleveland R.J., Nelson A.E., Callahan L.F. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(S120):24–30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6934074>.
 6. Loeuille D., Chary-Valckenaere I., Champigneulle J., Rat A.C., Toussant F., Pinzano-Watrin A. et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3492–3501. doi: 10.1002/art.21373.
 7. Sellman J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(11):625–635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
 8. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):79–85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353.
 9. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):471–478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
 10. Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4–8. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
 11. Farmer C., Fenu E., O'Flynn N., Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016;354:i4843. doi: 10.1136/bmj.i4843.
 12. Wesseling J., Welsing P.M., Bierma-Zeinstra S.M., Dekker J., Gorter K.J., Kloppenburg M. et al. Impact of self-reported comorbidity on physical and mental health status in early symptomatic osteoarthritis: the CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):180–188. doi: 10.1093/rheumatology/kes288.
 13. van Dijk G.M., Veenhof C., Schellevis F., Hulsmans H., Bakker J.P., Arwert H. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
 14. Alvarez C., Cleveland R.J., Schwartz T.A., Renner J.B., Murphy L.B., Jordan J.M. et al. Comorbid conditions and the transition among states of hip osteoarthritis and symptoms in a community-based study: a multi-state time-to-event model approach. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):12. doi: 10.1186/s13075-020-2101-x.
 15. Muckelt P.E., Roos E.M., Stokes M., McDonough S., Grønne D.T., Ewings S. et al. Comorbidities and their link with individual health status: A cross-sectional analysis of 23,892 people with knee and hip osteoarthritis from primary care. *J Comorb*. 2020;10:2235042X20920456. doi: 10.1177/2235042X20920456.
 16. Naumov A.V., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
 17. Iannitti T., Lodi D., Palmieri B. Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis Focus on the Clinical Use of Hyaluronic Acid. *Drugs R D*. 2011;11(1):13–27. doi: 10.2165/11539760-000000000-00000.
 18. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A., Niaz F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
 19. Brun P., Panfilo S., Daga Gordini D., Cortivo R., Abatangelo G. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(3):208–216. doi: 10.1016/S1063-4584(02)00352-7.
 20. Brun P., Zavan B., Vindigni V., Schiavinato A., Pozzuoli A., Iacobellis C., Abatangelo G. In vitro response of osteoarthritic chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes to a 500–730 kDa hyaluronan amide derivative. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012;100(8):2073–2081. doi: 10.1002/jbm.b.32771.
 21. Williams J., Zhang J., Kang H., Ummadi V., Homandberg G.A. The effects of hyaluronic acid on fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis in skeletally mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(1):44–49. doi: 10.1053/joca.2002.0864.
 22. Brandt K.D., Block J.A., Michalski J.P., Moreland L.W., Caldwell J.R., Lavin P.T. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;385:130–143. doi: 10.1097/00003086-200104000-00021.
 23. Campo G.M., Avenoso A., Nastasi G., Micali A., Prestipino V., Vaccaro M. et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(9):1170–1181. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006.
 24. Hiraoka N., Takahashi Y., Arai K., Honjo S., Nakawaga S., Tsuchida S. et al. Hyaluronan and intermittent hydrostatic pressure synergistically suppressed MMP-13 and IL-6 expressions in osteoblasts from OA subchondral bone. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(5):97. doi: 10.1016/S1063-4584(09)60186-2.
 25. Maheu E., Rannou F., Reginster J.Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):28–33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008.
 26. Cooper C., Rannou F., Richette P., Bruyère O., Al-Daghri N., Altman R.D. et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1287–1296. doi: 10.1002/acr.23204.
 27. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.CD005321.
 28. Bannuru R.R., Schmid C.H., Kent D.M., Vaysbrot E.E., Wong J.B., McAlindon T.E. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46–54. doi: 10.7326/M14-1231.
 29. Honvo G., Leclercq V., Geerinckx A., Thomas T., Veronese N., Charles A. et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):45–64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
 30. Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E., Price L.L., Schmid C.H., McAlindon T.E. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1704–1711. doi: 10.1002/art.24925.
 31. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., Schmid C.H., McAlindon T.E. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611–619. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
 32. Pena Ede L., Sala S., Rovira J.C., Schmidt R.F., Belmonte C. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain*. 2002;99(3):501–508. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00260-9.
 33. Sun S.F., Hsu C.W., Lin H.S., Liou I.H., Chen Y.H., Hung C.L. Comparison of single intra-articular injection of novel hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with synvisc-one for knee osteoarthritis: a Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(6):462–471. doi: 10.2106/JBJS.16.00469.
 34. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018;10(7):701. doi: 10.3390/polym10070701.
 35. 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.
 36. Belova K.Yu., Nazarova A.V. Strategy for the management of osteoarthritis in multimorbid patients: the balance of effectiveness and safety while choosing drug therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):164–176. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.
 37. Eliseeva L.N., Kartashova S.V., Blednova A.Yu., Semizarova I.V. Benefits of using artificial synovial fluids in gonarthrosis. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2019;11(2):103–106. Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Preimuschestva_ispolzovaniya_protektorov_synovialnoy_ghidkosti_pri_gonartroze.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог, ООО «Центр диагностики и профилактики»; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; e-mail: y.s.filatova@mail.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач травматолог-ортопед, ООО «Центр диагностики и профилактики»; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; e-mail: giper75@mail.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov Institute of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Rheumatologist, LLC "Center for diagnostics and prevention"; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; e-mail: y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Soloviyov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of traumatology and orthopedics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Traumatologist-Orthopedist LLC "Center for diagnostics and prevention"; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; e-mail: giper75@mail.ru

К проблеме реактивации вирусного гепатита В при ревматических заболеваниях: риски и вопросы курации

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

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), остается важной глобальной проблемой общественного здравоохранения с высокой заболеваемостью и смертностью. В современной ревматологии несомненно внимания заслуживает проблема HBV как коморбидной инфекции, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Указанное обстоятельство обуславливает необходимость модификации тактики лечения пациентов, получающих современную антиревматическую терапию, включая базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Учитывая ожидаемое дальнейшее увеличение использования ГИБП и новых пероральных таргетных БПВП (ингибиторов Янус-киназы) при лечении ревматических заболеваний, ревматологам следует знать о потенциальном риске, рекомендациях по скринингу и возможностях профилактики и мониторинга HBV-реактивации (HBV-r). Большинство литературных данных о HBV-r получены из гематологии и онкологии, где используются комбинации препаратов с более высоким иммуносупрессивным потенциалом, обычно в течение короткого периода времени (месяцы). Эти данные следует интерпретировать с осторожностью применительно к ревматическим заболеваниям, где интенсивность иммуносупрессии ниже, а продолжительность терапии дольше (несколько лет). В последние годы была предпринята попытка стратификации риска HBV-r в соответствии с серологическим статусом пациента, а также типом и продолжительностью используемого иммуносупрессивного лечения. На основании вышеуказанных факторов Американская гастроэнтерологическая ассоциация классифицировала риск HBV-r как низкий (<1%), умеренный (1–10%) и высокий (>10%). Однако появление новых препаратов и большая продолжительность их применения при ревматических заболеваниях, где обычно нет установленных сроков прекращения лечения, требуют дополнительных пояснений в отношении рекомендаций по курации и мониторингу HBV-r. В настоящей статье представлены современные данные о риске HBV-r у пациентов с ИВРЗ при лечении различными БПВП и ГИБП, подчеркнута значимость скринингового обследования для выявления HBV-инфекции перед планируемой иммуносупрессивной терапией и освещены вопросы, связанные с тактикой назначения противовирусной профилактики и мониторингом состояния этих больных.

Ключевые слова: ревматические заболевания, иммуносупрессивная терапия, хронический вирусный гепатит В, реактивация, профилактика

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. К проблеме реактивации вирусного гепатита В при ревматических заболеваниях: риски и вопросы курации. *Медицинский совет*. 2020;(19):98–106. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-98-106.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Regarding the problem of viral hepatitis reactivation in rheumatic diseases: risks and curation issues

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

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Infection caused by hepatitis B virus (HBV) remains an important global public health problem with high morbidity and mortality. In modern rheumatology the problem of HBV as a comorbid infection deserves undoubted attention, especially in immune inflammatory rheumatic diseases (IIRD). This fact makes it necessary to modify the treatment tactics of patients receiving modern antirheumatic therapy, including basic anti-inflammatory (BAID) and genetically engineered biological drugs (GEBD). Given the expected further increase in the use of GEBD and new oral targeted BAID (Janus kinase inhibitors) in the treatment of rheumatic diseases, rheumatologists should be aware of the potential risk, recommendations for screening and opportunities for prevention and monitoring of HBV-reactivation (HBV-r). Most of the literature on HBV-r has been obtained from haematology and oncology, which uses combinations of drugs with higher immunosuppressive potential, usually for a short period of time (months). This data should be interpreted with caution in regard to rheumatic diseases, where immunosuppression intensity is lower and therapy duration is longer (several years). In recent years, an attempt has been made to stratify the HBV-r risk according to the patient's serological status and the type and duration of immunosuppressive treatment used. Based on the above factors, the American Gastroenterological Association has classified the risk of HBV-r as low (<1%), moderate (1–10%) and high (>10%). However, appearance of new drugs and longer duration of their use in rheumatic diseases, where

there are usually no established timeframes for discontinuation of treatment, require additional explanation of the recommendations on the curation and monitoring of HBV-r. This article presents modern data on HBV-r risk in patients with HBV during treatment with various BAID and GEBD, emphasizes the importance of screening examination for HBV-infection before the planned immunosuppressive therapy and highlights issues related to the tactics of prescribing antiviral prophylaxis and monitoring of these patients condition.

Keywords: rheumatic diseases, immunosuppressive therapy, chronic viral hepatitis B, reactivation, prophylaxis

For citation: Belov B.S., Muravyeva N.V., Tarasova G.M. Regarding the problem of viral hepatitis reactivation in rheumatic diseases: risks and curation issues. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):98–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-98-106.

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

ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно треть населения Земли имеет маркеры перенесенной HBV-инфекции и около 300 млн человек из них – маркеры текущей хронической HBV-инфекции, отличающейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания [1].

Против каждого HBV-антигена в макроорганизме вырабатываются антитела. В клинической практике выявление антигенов и антител используют для диагностики хронического гепатита В (ХГВ), определения стадии процесса, прогноза, оценки эффективности терапии, определения показаний к вакцинации и ревакцинации.

В соответствии с современной номенклатурой, принятой Европейским обществом по изучению печени (EASL) в 2017 г., в ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют 5 фаз, характеризующихся присутствием или отсутствием HBeAg – маркера репликации вируса в крови больного, степенью активности аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) и уровнем виремии (концентрацией ДНК HBV в сыворотке крови), а также гистологической картиной заболевания [2]. Соответственно, фазам течения хронической HBV-инфекции диагноз у пациента формулируется в конкретный момент времени. При этом необходимо учитывать возможность перехода одной фазы в другую. В то же время последовательность фаз не всегда является обязательной. Подробная характеристика указанных фаз представлена в доступных русскоязычных источниках¹ [3].

РЕАКТИВАЦИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ (HBV-Р) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Курация больных ИВРЗ в рамках хронической HBV-инфекции представляется весьма актуальной клинической проблемой. Своеобразным камнем преткновения, подстерегающим ревматолога при ведении больных ИВРЗ, находящихся в статусе неактивного носительства поверхностного «австралийского» антигена (HBsAg) или латентной HBV-инфекции и получающих иммуносупрес-

сивную терапию, является возможность перехода в фазу реактивации, которая характеризуется повышением уровня ДНК HBV в сыворотке с последующим нарастанием АлТ, отражающим острое печеночно-клеточное повреждение. В настоящее время предложены следующие критерии HBV-р: увеличение уровня виремии на 2 десятичных логарифма от исходного или появление ДНК-HBV в концентрации > 100 МЕ/мл у пациента с исходно неопределяемой виремией². При этом выделяют два варианта реактивации: обострение хронической HBV-инфекции и реактивация перенесенной ранее HBV-инфекции (повторное появление в крови HBsAg). Тяжесть и исходы реактивации HBV-инфекции варьируют от бессимптомного повышения вирусной нагрузки и активности печеночных ферментов (главным образом АлТ и АсТ) до развития фульминантной печеночной недостаточности с летальным исходом. В патогенезе HBV-р основное значение придается усилению репликативной активности вируса в условиях иммуносупрессии, повышенной продукции белковых антигенов, которые в т. ч. экспрессируются на поверхности гепатоцитов. После прекращения или перерыва в иммуносупрессивной терапии наблюдается восстановление иммунной системы (синдром иммунного рикошета), которая осуществляет массивный лизис вирус-инфицированных гепатоцитов, что приводит к обострению активности гепатита. Клинические признаки обострения гепатита, как правило, появляются спустя 1–11 нед. после роста виремии, у ряда больных отмечается бессимптомное течение реактивации. Кроме того, у части больных ДНК HBV может снижаться и даже не обнаруживаться в период увеличения активности АлТ в сыворотке. Поэтому мониторинг ДНК HBV проводится в динамике высокочувствительными ПЦР-методами. Таким образом, оценка вирусной нагрузки и активности АлТ сыворотки в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге HBV-р. Биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз с другими причинами ее поражения и выявить гистологические признаки гепатита В. В большинстве случаев HBV-р развивается вслед за прекращением иммуносупрессивной терапии, однако может появиться и во время лечения.

¹ Рекомендации EASL 2017 года по лечению гепатита В на русском языке. Режим доступа: <https://hcv-forum.ru/viewtopic.php?t=937%20#p4876>.

² American Association for the Study of Liver Diseases Emerging Trends Conference, Reactivation of Hepatitis B; March 21–22, 2013. Arlington, VA; 2013.

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА РЕАКТИВАЦИИ HBV-ИНФЕКЦИИ

Риск развития HBV-р зависит от исходного статуса больного ИВРЗ, вирусной нагрузки, принадлежности иммуносупрессивного препарата к определенной группе и его дозы, а также применения противовирусной профилактики. Частота HBV-р у больных ИВРЗ с хронической HBV-инфекцией и неактивным HBsAg-носительством колеблется от 9,1 до 75%, в то время как при перенесенной/разрешившейся инфекции этот показатель составляет 0–16,7% [4–7].

В последние годы была предпринята попытка стратификации риска HBV-р в соответствии с серологическим статусом пациента, а также типом и продолжительностью используемого иммуносупрессивного лечения. В 2015 г. Американская ассоциация гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association – AGA) опубликовала рекомендации по профилактике и лечению HBV-р у больных онкологическими и системными воспалительными заболеваниями (включая ИВРЗ). В зависимости от исходного HBV-статуса и планируемой иммуносупрессивной терапии выделены группы с высоким (>10%), умеренным (1–10%) и низким (<1%) риском развития HBV-р [8]. В то же время большинство данных о HBV-р получены у пациентов гематологического и онкологического профиля, где обычно используются комбинации препаратов с более высоким иммуносупрессивным потенциалом и, как правило, в течение короткого периода времени (месяцы). Эти данные следует интерпретировать с осторожностью применительно к ИВРЗ, при лечении которых выраженность иммуносупрессии ниже, а продолжительность терапии больше (годы). К тому же разработка и внедрение новых препаратов для лечения ИВРЗ в последние годы требуют дополнительных пояснений в отношении рекомендаций по курации и мониторингу HBV-р [9].

Ниже будут представлены данные о рисках HBV-р по отдельным группам препаратов, применяемых у больных ИВРЗ.

Глюкокортикоиды

Связь HBV-р с применением глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с HBV-инфекцией известна еще с 1970-х гг., при этом частота ее значительно варьирует (4–50%). Предполагаемый патофизиологический механизм, по-видимому, имеет два аспекта: а) ГК подавляют цитотоксическую функцию Т-клеток, тем самым уменьшая иммунную реакцию хозяина на вирус, б) ГК напрямую стимулируют репликацию ДНК HBV путем активации ГК-чувствительного транскрипционного регуляторного элемента в геноме HBV [8, 10]. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что даже короткие курсы лечения ГК в высокой дозировке при хронической HBV-инфекции могут привести к HBV-р [8, 11]. Риск HBV-р был выше среди пациентов, получавших системные ГК, при длительном их применении (как минимум в течение 3 мес.) в средних и высоких (>20 мг/сут) дозах [12]. Пациенты с хронической HBV-инфекцией и ИВРЗ также

подвергаются риску возникновения HBV-р и обострения гепатита при лечении ГК. У этих пациентов при отсутствии противовирусной профилактики и применении ГК в сочетании с БПВП и ГИБП относительный риск (ОР) был зафиксирован на уровне 5,1 [13]. Риск HBV-р повышался в зависимости от HBV-статуса пациента (хронический гепатит или неактивное носительство), применяемой дозы ГК [14, 15] и при непрерывном пероральном применении ГК по сравнению с внутривенной пульс-терапией [16, 17].

Для пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией риск HBV-р при лечении ГК, по-видимому, ниже, чем при хронической HBV-инфекции. В ретроспективном китайском исследовании, выполненном на большой когорте больных с разрешившейся HBV-инфекцией, которые получали как минимум одну дозу системных ГК по различным показаниям, частота серореверсии HBsAg составила 1,8% через 1 год и 5,5% через 10 лет. Максимальная суточная доза ГК > 20 мг в пересчете на преднизолон и длительность лечения > 4 нед. были независимыми факторами риска обострения гепатита, но не серореверсии HBsAg [18]. В то же время данные о подобных исследованиях в регионах с меньшей распространенностью HBV-инфекции отсутствуют.

Таким образом, с учетом руководства AGA и рекомендаций экспертов суточные дозы ГК > 20 мг в преднизолоновом эквиваленте при продолжительности лечения > 4 нед. следует рассматривать в качестве факторов как минимум умеренного риска HBV-р и служащих основанием для противовирусной профилактики у HBsAg-позитивных пациентов [8, 19]. Для пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией риск HBV-р низкий, поэтому профилактическое лечение не проводят, а осуществляют тщательный мониторинг биомаркеров.

Стандартные БПВП (сБПВП)

Метотрексат (МТ) ассоциируется с прямой острой (гепатит) и – реже – с хронической (фиброз) гепатотоксичностью. Однако при надлежащем скрининге перед началом лечения и регулярном мониторинге эти события сегодня наблюдаются редко. В результате ретроспективного анализа пациентов с ревматическими заболеваниями из тайской популяции, получавших лечение МТ в среднем в течение 9,9 лет, случаев HBV-р или обострений гепатита не выявлено [20]. В аналогичном исследовании с использованием национальной базы данных здравоохранения Тайваня применение МТ не повышало риск развития цирроза печени [21].

Что касается других сБПВП, таких как лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (ССЗ), гидроксихлорохин (ГХ) и азатиоприн (АЗА), случаи HBV-р при их применении крайне редки, и эти препараты в целом следует считать безопасными [8]. В проспективном исследовании, включавшем 211 пациентов с РА и хронической HBV-инфекцией, которые получали МТ, ЛЕФ, ССЗ или ГХ без противовирусной профилактики, HBV-р развилась только у 4 (1,8%), однако все четверо больных также получали ГК, следовательно, точный вклад вышеуказанных препаратов в риск HBV-р

остаётся неясным [22]. Среди пациентов с ревматическими заболеваниями и разрешившейся HBV-инфекцией, принимавших участие в большом проспективном многоцентровом исследовании, применение МТ не было связано с повышенным риском HBV-р (ОР = 0,4) [23].

В целом МТ и другие СБВП следует рассматривать как терапию низкого риска HBV-р у пациентов как с хронической, так и с разрешившейся HBV-инфекцией. Тем не менее при лечении препаратами с потенциальным прямым гепатотоксическим эффектом (МТ, ЛЕФ) необходимо предпринимать соответствующие меры предосторожности и осуществлять строгий мониторинг соответствующих биомаркеров.

Микофенолата мофетил

Ранние данные *in vitro* показали ингибирующее влияние микофенолата мофетила (ММФ) на репликацию нескольких вирусов, включая HBV [24, 25], тогда как в клинических исследованиях у реципиентов трансплантатов солидных органов подобного действия препарата не выявлено [26, 27]. По данным выполненного на Тайване крупного ретроспективного исследования, включавшего больных СКВ с хронической или разрешившейся HBV-инфекцией, ММФ не являлся фактором риска для HBV-р [28].

Принимая во внимание имеющиеся данные, можно сделать вывод, что применение ММФ имеет низкий риск HBV-р аналогично другим СБВП.

Циклофосфамид

Циклофосфамид (ЦФ) – содержащие схемы обладают наиболее высоким риском HBV-р у пациентов онкогематологического профиля. Однако в этих ситуациях ЦФ вводят в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными средствами, способными вызвать HBV-р (например, доксорубин). По этой причине иммуносупрессивный статус онкогематологических больных некорректно сопоставлять с таковым у ревматологических пациентов, получавших ЦФ. В ревматологии в большинстве случаев ЦФ назначают вместе с ГК для индукции ремиссии у пациентов с тяжелыми формами СКВ и системных васкулитов. Полагают, что при хронической HBV-инфекции показано профилактическое противовирусное лечение, однако данных по ведению ревматических пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией, которых планируется лечить с помощью ЦФ-содержащих схем, недостаточно. В исследовании германских авторов среди 84 больных различными ИВРЗ и разрешившейся HBV-инфекцией было зарегистрировано восемь случаев HBV-р, но только один произошел у пациента, получавшего ЦФ по поводу гранулематоза с полиангиитом [29].

W. Lin et al. наблюдали когорту из 195 пациентов с СКВ с хронической (n = 38) или разрешившейся (n = 157) HBV-инфекцией, которые получали терапию ГК и различными иммунодепрессантами, включая ЦФ [28]. Среди 34 пациентов с хронической HBV-инфекцией, не получавших противовирусную профилактику, HBV-р отмечена у 15 (44%), тогда как при разрешившейся инфекции сероверсия HBsAg наблюдалась только у 3 (1,9%). В то же

время, по данным многомерного анализа, применение ЦФ не было связано с повышенным риском HBV-р.

Таким образом, риск HBV-р для ЦФ-содержащих схем в ревматологии является высоким у HBsAg-положительных пациентов, но у больных с разрешившейся HBV-инфекцией он довольно низок. По мнению C. Koutsianas et al., противовирусную профилактику следует назначать только больным 1-й группы. Современные данные не поддерживают необходимость антивирусной профилактики для пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией перед назначением ЦФ-содержащих схем [9].

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α)

ФНО-α является важным медиатором активации врожденного ответа макроорганизма против HBV-инфекции, заключающегося в дестабилизации нуклеокапсидов вируса в гепатоцитах и торможении репликации ДНК HBV [30]. Показано, что низкие концентрации ФНО-α ассоциируются со снижением действия цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов против HBV, а нейтрализация ФНО-α может способствовать HBV-р [31].

Риск HBV-р у ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией, получающих иФНО-α, хорошо известен и описан в ряде публикаций. Показатели HBV-р у этих пациентов при отсутствии противовирусной профилактики составляют от 7,1 до 75% [13, 32–38]. Большинство случаев HBV-р проявлялись обострением гепатита и, как правило, развивались в течение первого года лечения иФНО-α. Терапия аналогами нуклеозидов или нуклеотидов при HBV-р обычно приводила к быстрому контролю репликации HBV и улучшению функции печени. Превентивное противовирусное лечение влекло за собой значительное снижение частоты HBV-р у этих больных [39].

Риск HBV-р был более низким у получавших иФНО-α пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией [32–34, 37, 40, 41]. По данным метаанализа, частота HBV-р в указанной категории больных составила 1,7% [42]. В проспективном многоцентровом итальянском исследовании [43], включавшем 146 пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией, получавших иФНО-α в течение в среднем 56 мес., случаев HBV-р не обнаружено.

Следовательно, применение иФНО-α у ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией (HBsAg +) значительно повышает риск HBV-р. Для этих больных рекомендуется проведение профилактики с использованием новых противовирусных средств (энтекавир, тенофовир). У пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией риск HBV-р довольно низок, и при ведении этих пациентов представляется достаточным тщательный мониторинг, включающий содержание аминотрансфераз (АсТ, АлТ) и – в случае их повышения – срочное определение ДНК HBV.

АнтиВ-клеточные препараты

Показано, что феномен В-клеточной деплеции сопровождается снижением титров антител к HBsAg (анти-HBs),

что может привести к нарастанию вирусной нагрузки, повышая, таким образом, вероятность развития HBV-р [44].

В настоящее время хорошо известно о высоком риске HBV-р у HBsAg-положительных больных при лечении ритуксимабом (РТМ). Так, при отсутствии противовирусной профилактики у пациентов с хронической HBV-инфекцией, получающих схемы, содержащие РТМ, частота HBV-р достигала 53%, значительно снижаясь при применении ламивудина или энтекавира [45–47]. Несмотря на то что эти данные получены при наблюдении за пациентами, страдавшими онкологическими и гематологическими заболеваниями, предполагается, что больные ИВРЗ с хронической HBV-инфекцией, также подвергаются высокому риску HBV-р при назначении РТМ. Более того, при ревматических заболеваниях следует учитывать длительность иммуносупрессии при выборе средства для противовирусной профилактики, поскольку имеются случаи ускользания антивирусного действия при использовании препаратов с низким генетическим барьером (например, ламивудина) [48]. Поэтому таким пациентам необходимо назначать противовирусные препараты третьего поколения с высоким генетическим барьером развития резистентности (энтекавир, тенофовир).

В отличие от других ГИБП, применение РТМ у пациентов с разрешившейся инфекцией также ассоциировалось с высокими показателями HBV-р [45, 49–53]. По данным R. Perrillo et al., базовая оценка риска HBV-р в указанной группе пациентов составила 16,9%, но она была основана на результатах, полученных у больных гематологического и онкологического профиля [8]. Среди пациентов, страдавших ревматическими заболеваниями, уровень HBV-р при лечении РТМ был намного ниже (2%) [43, 54–58]. При этом большинство пациентов с HBV-р были из страны с высоким уровнем заболеваемости HBV (Тайвань) [58]. В настоящее время единого мнения по вопросу противовирусной профилактики перед назначением антиВ-клеточной терапии больным ИВРЗ с разрешившейся HBV-инфекцией нет. Одни авторы считают целесообразным превентивное применение противовирусных препаратов [59, 60], другие полагают, что для пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией и неопределяемой исходной вирусной нагрузкой предпочтительной альтернативой является тщательный мониторинг аминотрансфераз, HBsAg и сывороточной ДНК HBV [9].

Абатацепт

Риск HBV-р для ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией, получающих лечение абатацептом (АБЦ), изучен только в небольших ретроспективных исследованиях. В работе P. Kim et al. [61], у четырех из восьми пациентов с HBsAg (+), которые не получали профилактики, HBV-р развилась в среднем через 10,5 мес. терапии АБЦ. В итальянском ретроспективном многоцентровом исследовании суммированы данные о 72 пациентах с РА и хронической или разрешившейся HBV-инфекцией, получавших АБЦ [62]. Все пациенты с хронической HBV-инфекцией получали противовирусную профилактику. Случаев HBV-р не было выявлено ни в одной группе.

В исследовании W. Fukuda et al. [23] среди получавших АБЦ 24 больных с разрешившейся HBV-инфекцией зарегистрировано три случая HBV-р (12,5%), но все они проявлялись небольшим повышением вирусной нагрузки без явных признаков гепатита и не требовали применения противовирусных препаратов. В проспективном исследовании M. Barone et al. [43] в группе из девяти пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией, получавших АБЦ, не наблюдалось ни одного случая HBV-р. С учетом большого количества пациентов, получавших АБЦ с момента его внедрения в широкую клиническую практику, случаи HBV-р при разрешившейся HBV-инфекции наблюдались редко, особенно в географических регионах с более низкой распространенностью данной инфекции, таких как Европа и США.

Суммируя указанные данные, можно предположить, что у ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией, получавших лечение АБЦ, существует необходимость в противовирусной профилактике. В отношении разрешившейся HBV-инфекции безопасной альтернативой представляется тщательный мониторинг.

Ингибиторы интерлейкина-6

Имеется несколько небольших исследований и описаний случаев развития HBV-р при лечении тоцилизумабом (ТЦЗ) пациентов с хронической HBV-инфекцией без противовирусной профилактики [13, 63–66]. Во всех работах назначение противовирусных препаратов предотвращало HBV-р у этих больных. У ревматологических пациентов с разрешившейся инфекцией HBV-р встречается редко [43, 67] и проявляется только в виде преходящей HBV-виремии [23, 68].

Таким образом, при планировании терапии ТЦЗ, равно и другими ингибиторами ИЛ-6, противовирусная профилактика требуется для HBsAg-положительных пациентов, тогда как для больных с разрешившейся инфекцией вполне достаточен мониторинг содержания аминотрансфераз (с определением ДНК HBV в случае повышения АсТ или АлТ).

Ингибиторы интерлейкина-17(секукинумаб, иксекизумаб)

Ингибиторы ИЛ-17 одобрены для лечения псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита. Данные относительно HBV-р-потенциала этих препаратов весьма малочисленны, поскольку пациенты с HBV-инфекцией были исключены из контролируемых клинических испытаний III фазы.

Риск HBV-р при лечении секукинумабом изучали в многоцентровом проспективном когортном исследовании, включавшем 49 тайваньских пациентов с псориазом и хронической или разрешившейся HBV-инфекцией. Среди пациентов с хронической HBV-инфекцией при отсутствии противовирусной профилактики у 27% (6/22) развилась HBV-р, проявлявшаяся повышением вирусной нагрузки без обострения гепатита, в то время как соответствующий показатель у пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией составил 4% (1/24) [69].

Ингибиторы интерлейкинов-12/23 (устекинумаб)

В исследовании H.-Y. Chiu et al. [70] устекинумаб по поводу псориаза получали 11 пациентов с хронической HBV-инфекцией и 3 – с разрешившейся инфекцией. HBV-р наблюдалась у двух из семи пациентов с хронической HBV-инфекцией, которые не получали противовирусную профилактику; в обоих случаях HBV-р была умеренной и проявлялась только вирусологически без повышения биохимических показателей. В аналогичном исследовании, проведенном S.-W. Ting et al. [71] в группе из 54 пациентов с псориазом, которых лечили устекинумабом, частота HBV-р составила 17% для пациентов с хронической HBV-инфекцией и 1,5% – с разрешившейся инфекцией.

Основываясь на вышеуказанных данных, рекомендации по профилактике и мониторингу HBV-р для ингибиторов ИЛ-17 и -12/23 аналогичны таковым для иФНО-α [9].

Ингибиторы Янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)

Данные о HBV-р-потенциале этих препаратов также малочисленны из-за того, что на этапах клинических испытаний наличие признаков хронической или разрешившейся HBV-инфекции являлось критерием исключения.

Попытка изучить риск HBV-р при лечении ингибитором JAK была предпринята в двух недавних исследованиях. При ретроспективном анализе тайваньской когорты из 116 больных РА, получавших тофацитиниб (ТОФА), у 6 (5%) была хроническая и у 75 (65%) разрешившаяся HBV-инфекция [72]. У двух HBsAg-позитивных пациентов, получавших профилактическое лечение антивирусными препаратами, на фоне приема ТОФА HBV-р не наблюдали. Среди четырех HBsAg-позитивных пациентов, не получавших антивирусные препараты, в двух случаях зарегистрирована HBV-р (через 6 и 12 мес. терапии ТОФА). Оба пациента принимали ГК (5 и 10 мг преднизолона в день соответственно). Среди больных с разрешившейся инфекцией (HBsAg+/анти-HBc-) HBV-р не отмечено.

M. Harigai et al. изучали безопасность барицитиниба (БАРИ) у больных РА с перенесенной HBV-инфекцией в ходе апостериорного (post hoc) анализа клинических испытаний [73]. Было включено 269 пациентов, 255 из которых имели статус анти-HBc+/анти-HBs+ и 14 – анти-HBc+/анти-HBs-. В первой группе семь (3%) пациентов имели определяемую исходную вирусную нагрузку (медиана 256 МЕ/мл), во второй группе один больной (7%) имел незначительную исходную HBV-вирусную нагрузку (36 МЕ/мл). Из указанных восьми пациентов с определяемой исходной вирусной ДНК HBV половина прекратила прием БАРИ и трое из них получали противовирусные препараты. Другие четверо пациентов продолжали прием БАРИ без противовирусных препаратов. Ни у одного из этих больных не было клинической или биохимической HBV-р.

Как следует из указанных данных, профиль безопасности ингибиторов JAK в отношении HBV-р сходен с таковым для иФНО-α. Следовательно, вышеупомянутая стратегия профилактики HBV-р должна также использоваться в этой популяции пациентов.

HBV-СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С ИВРЗ

Скрининговое обследование для выявления HBV-инфекции необходимо выполнять всем пациентам с ИВРЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия, включая ГК, стандартные и таргетные БПВП, а также ГИБП. Сюда же относятся больные с ИВРЗ, у которых имеются факторы риска HBV-инфекции, не связанные с основным заболеванием или его лечением, а именно: внутривенная наркомания, множественные и беспорядочные половые контакты, наличие заболеваний, передаваемых половым путем, ВИЧ-инфекция, HBV-инфицированные половые партнеры или домочадцы, больные, находящиеся на гемодиализе, пациенты, прибывшие из регионов с высокой распространенностью HBV-инфекции с частотой выявления HBsAg, составляющей 2%, и их дети, медицинские работники, работающие с биологическими жидкостями больных [39].

Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV представлена в *табл.*

● **Таблица.** Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV [60]

● **Table.** Interpretation of screening data on HBV markers [60]

HBV-статус	HBsAg	Анти-HBs	HBeAg	Анти- HBe	Анти-HBc	АлТ	HBV ДНК сыв.	HBV ДНК в печени
Хр. инфекция	+	–	+	–	+	↑	↑↑	+
Хр. инфекция	+	–	–	+	+	↑	↑	+
Неактивное носительство	+	–	–	+	+	N	–/↑	+
Перенесенная (past) инфекция	–	±	–	±	+	N	–/↑	+
Разрешившаяся (resolved) инфекция	–	±	–	±	±	N	–	+
Скрытая инфекция	–	±	–	±	±	N	–/↑	+
Поствакцинальный статус	–	+	–	–	–	N	–	–

Примечание. N – норма, «+» – наличие, «–» – отсутствие, «±» – возможное наличие, «↑» – повышение, «↑↑» – выраженное повышение, «–/↑» – незначительное повышение.

ПРОФИЛАКТИКА HBV-P

Ведение больных ИВРЗ с HBV-инфекцией определяется результатами скрининга. В соответствии с современными рекомендациями всем HBsAg-положительным пациентам с ИВРЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия, необходимо определение вирусной нагрузки и функциональных печеночных тестов с последующим направлением к специалисту-гепатологу для диагностики фазы HBV-инфекции. В случае ХГВ (повышение АлТ, HBV ДНК > 2000 МЕ/мл, воспалительно-некротические изменения в ткани печени) пациент с ИВРЗ получает противовирусную терапию аналогами нуклеозидов или нуклеотидов (энтекавир или тенофовир) по общим правилам для иммунокомпетентных больных.

Для больных ИВРЗ, являющихся неактивными HBsAg-носителями (нормальный уровень АлТ, низкая или неопределяемая вирусная нагрузка, минимальное воспаление печени и отсутствие фиброза), точный риск HBV-p при различных схемах иммуносупрессивной терапии, включающей таргетные БПВП и ГИБП, определить сложно из-за отсутствия качественных проспективных данных. Однако, принимая во внимание большую (по сравнению с онкологией и/или гематологией) длительность терапии указанными препаратами у большинства больных ИВРЗ и неизвестный реальный риск HBV-p, полагают, что все такие пациенты должны получать длительную противовирусную профилактику вышеуказанными препаратами (энтекавир, тенофовир). В отдельных случаях, включающих краткосрочные курсы ГК-терапии (<1 мес.) или прием сБПВП (АЗА, ССЗ, ГХ), после консультации гепатолога можно отдать предпочтение тщательно и частому мониторингу уровней АлТ и HBV ДНК.

Вопросы противовирусной профилактики у ревматологических больных с разрешившейся HBV-инфекцией (HBsAg-/анти-HBc+), получающих иммунодепрессанты, остаются в настоящее время полностью не решенными. Так, в соответствии с существующими рекомендациями [3, 74] такие пациенты могут получать БПВП/ГИБП (кроме РТМ) без противовирусных препаратов. Последние назначают только при обнаружении HBsAg или ДНК HBV. В то же время целесообразность назначения противовирусной профилактики у больных ИВРЗ, получающих РТМ, нигде специально не оговаривается. С учетом накопленного во всем мире опыта применения РТМ в больших популяциях ревматических пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией С. Koutsianas et al. полагают, что риск РТМ-индуцированной HBV-p является низким и превентивная противовирусная терапия не требуется [9]. Тем не менее для этих больных сохраняет свою значимость исходный скрининг и тщательный мониторинг (каждые 3–6 мес.) показателей АлТ, HBsAg и ДНК HBV. При обнаружении ДНК HBV исходно или во время мониторинга, а также при серореверсии (HBsAg+) в период мониторинга назначают пероральные противовирусные препараты по общим принципам.

Превентивную противовирусную терапию, особенно при высокой исходной вирусной нагрузке, рекомендуют начинать за 1–2 нед. до инициации иммуносупрессивного лечения [75]. Если отсрочка начала лечения иммуносупрессорами не представляется возможной, анти-вирусные препараты должны быть назначены как можно скорее. Во время терапии необходим регулярный мониторинг уровня вирусемии и активности трансаминаз каждые 4–12 нед. У больных с латентной HBV-инфекцией при лечении РТМ рекомендуется мониторинг титра анти-HBs, т. к. их снижение или исчезновение является первым предвестником появления HBsAg и развития HBV-p.

Исходя из имеющихся в литературе данных о сроках прекращения профилактики, предлагается продолжить профилактическое лечение в течение не менее 6 мес. после окончания противоревматического лечения (12 мес. при лечении РТМ)³ [74].

Больным, ранее не контактировавшим с HBV-инфекцией (HBsAg-/анти-HBc-/анти-HBs-), рекомендуют вакцинацию против гепатита В, особенно если у этих пациентов имеются факторы риска данной инфекции, не связанные с основным заболеванием или его лечением (см. выше). У пациентов, в прошлом вакцинированных против гепатита В (HBsAg-/анти-HBc-/анти-HBs+) и имеющих титры анти-HBs > 10 МЕ/мл, профилактику не назначают.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ИВРЗ и HBV-инфекцией, получающих иммуносупрессивное лечение, HBV-p является потенциально тяжелым и опасным для жизни осложнением, о котором должны знать ревматологи. Риск развития HBV-p зависит от исходного HBV-статуса пациента и от применяемого терапевтического агента, причем наибольшая вероятность связана с ГИБП, в первую очередь антиВ-клеточными препаратами, и тБПВП. Первостепенное значение имеют скрининг на HBV до начала лечения и последующая стратификация риска, т. к. HBV-p является в значительной степени предотвращаемым осложнением с помощью как противовирусной профилактики, так и тщательного и регулярного мониторинга. Несомненно, ждут своего решения такие насущные для практики вопросы, как обоснованность профилактики в определенных группах риска, оптимальная частота мониторинга функции печени и вирусной нагрузки, а также потенциальное использование альтернативных биомаркеров для курации больных с HBV-p.



Поступила / Received 02.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2020
Принята в печать / Accepted 28.10.2020

³ Рекомендации EASL 2017 года по лечению гепатита В на русском языке. Режим доступа: <https://hcv-forum.ru/viewtopic.php?t=937%20p4876>.

Список литературы / References

1. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):383–403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
3. Шапиева Н.Т., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., Омарова Х.Г. Современные аспекты хронического гепатита В. *Лечащий врач*. 2019;(5). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/05/15437301>. Shapiyeva N.T., Ponezheva Zh.B., Makashova V.V., Omarova Kh. G. Modern aspects of chronic hepatitis B. *Lechashchiy vrach*. 2019;(5). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/05/15437301>.
4. Charpin C., Guis S., Colson P., Borentain P., Mattéi J.P., Alcaraz P. et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R179. doi: 10.1186/ar2868.
5. Kato M., Atsumi T., Kurita T., Odani T., Fujieda Y., Otomo K. et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in Hepatitis B surface antigen-negative cases. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2209–2214. doi: 10.3899/jrheum.110289.
6. Nakamura J., Nagashima T., Nagatani K., Yoshio T., Iwamoto M., Minota S. et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(5):470–475. doi: 10.1111/1756-185X.12359.
7. Tien Y.C., Yen H.H., Chiu Y.M. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):831–836. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375829>.
8. Perrillo R.P., Gish R., Falck-Ytter Y.T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221–244.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038.
9. Koutsianas C., Thomas K., Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20912646. doi: 10.1177/1759720X20912646.
10. Tur-Kaspa R., Shaul Y., Moore D.D., Burk R.D., Okret S., Poellinger L., Shafir D.A. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology*. 1988;167(2):630–633.
11. Perrillo R.P., Schiff E.R., Davis G.L., Bodenheimer H.C. Jr., Lindsay K., Payne J. et al. A randomized, controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1990;323(5):295–301. doi: 10.1056/NEJM199008023230503.
12. Kim T.W., Kim M.N., Kwon J.W., Kim K.M., Kim S.H., Kim W. et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology*. 2010;15(7):1092–1097. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01798.x.
13. Chen M.H., Chen M.H., Liu C.Y., Tsai C.Y., Huang D.F., Lin H.Y. et al. Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis*. 2017;215(4):566–573. doi: 10.1093/infdis/jiw606.
14. Yang C.H., Wu T.S., Chiu C.T. Chronic hepatitis B reactivation: a word of caution regarding the use of systemic glucocorticosteroid therapy. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):587–590. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08058.x.
15. Xuan D., Yu Y., Shao L., Wang J., Zhang W., Zou H. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy – a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clin Rheumatol*. 2014;33(4):577–586. doi: 10.1007/s10067-013-2450-9.
16. Braun-Moscovici Y., Braun M., Saadi T., Markovits D., Nahir M.A., Balbir-Gurman A. Safety of Corticosteroid Treatment in Rheumatologic Patients With Markers of Hepatitis B Viral Infection: Pilot Evaluation Study. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(7):364–368. doi: 10.1097/RHU.0000000000000434.
17. Wong G.L., Wong V.W., Yuen B.W., Tse Y.K., Yip T.C., Luk H.W. et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure. *J Hepatol*. 2020;72(1):57–66. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.023.
18. Hatano M., Mimura T., Shimada A., Noda M., Katayama S. Hepatitis B virus reactivation with corticosteroid therapy in patients with adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;2(3):e00071. doi: 10.1002/edm.2.71.
19. Di Bisceglie A.M., Lok A.S., Martin P., Terrault N., Perrillo R.P., Hoofnagle J.H. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology*. 2015;61(2):703–711. doi: 10.1002/hep.27609.
20. Laohapand C., Arromdee E., Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatol Int*. 2015;9(2):202–208. doi: 10.1007/s12072-014-9597-6.
21. Tang K.T., Hung W.T., Chen Y.H., Lin C.H., Chen D.Y. Methotrexate is not associated with increased liver cirrhosis in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep*. 2016;6:22387. doi: 10.1038/srep22387.
22. Tan J., Zhou J., Zhao P., Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1169–1175. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2.
23. Fukuda W., Hanyu T., Katayama M., Mizuki S., Okada A., Miyata M. et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1051–1056. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209973.
24. Gong Z.J., De Meyer S., Clarysse C., Verslype C., Neyts J., De Clercq E., Yap S.H. Mycophenolic acid, an immunosuppressive agent, inhibits HBV replication in vitro. *J Viral Hepat*. 1999;6(3):229–236. doi: 10.1046/j.1365-2893.1999.00163.x.
25. Ying C., De Clercq E., Neyts J. Ribavirin and mycophenolic acid potentiate the activity of guanine- and diamino-purine-based nucleoside analogues against hepatitis B virus. *Antiviral Res*. 2000;48(2):117–124. doi: 10.1016/S0166-3542(00)00121-2.
26. Maes B.D., van Pelt J.F., Peeters J.C., Nevens F., Evenepoel P., Kuypers D. et al. The effect of mycophenolate mofetil on hepatitis B viral load in stable renal transplant recipients with chronic hepatitis B. *Transplantation*. 2001;72(6):1165–1166. doi: 10.1097/00007890-200109270-00033.
27. Ben-Ari Z., Zemel R., Tur-Kaspa R. The addition of mycophenolate mofetil for suppressing hepatitis B virus replication in liver recipients who developed lamivudine resistance – no beneficial effect. *Transplantation*. 2001;71(1):154–156. doi: 10.1097/00007890-200101150-00026.
28. Lin W.T., Chen Y.M., Chen D.Y., Lan J.L., Chang C.S., Yeh H.Z., Yang S.S. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus*. 2018;27(1):66–75. doi: 10.1177/0961203317711009.
29. Schwanek E.C., Krone M., Kreissl-Kemmer S., Weißbrich B., Weiss J., Tony H.P. et al. Management of anti-HBc-positive patients with rheumatic diseases treated with disease-modifying antirheumatic drugs—a single-center analysis of 2054 patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37(11):2963–2970. doi: 10.1007/s10067-018-4295-8.
30. Puro R., Schneider R.J. Tumor necrosis factor activates a conserved innate antiviral response to hepatitis B virus that destabilizes nucleocapsids and reduces nuclear viral DNA. *J Virol*. 2007;81(14):7351–7362. doi: 10.1128/JVI.00554-07.
31. Carroll M.B., Forgione M.A. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol*. 2010;29(9):1021–1029. doi: 10.1007/s10067-010-1523-2.
32. Vassilopoulos D., Apostolopoulou A., Hadziyannis E., Papatheodoridis G.V., Manolakopoulos S., Koskinas J. et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1352–1355. doi: 10.1136/ard.2009.127233.
33. Pérez-Alvarez R., Díaz-Lagares C., García-Hernández F., López-Rosés L., Brito-Zerón P., Pérez-de-Lis M. et al. BIOGEAS Study Group. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(6):359–371. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76.
34. Lan J.L., Chen Y.M., Hsieh T.Y., Chen Y.H., Hsieh C.W., Chen D.Y., Yang S.S. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1719–1725. doi: 10.1136/ard.2010.148783.
35. Zingarelli S., Frassi M., Bazzani C., Scarsi M., Puoti M., Airo P. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1188–1194. doi: 10.3899/jrheum.081246.
36. Chung S.J., Kim J.K., Park M.C., Park Y.B., Lee S.K. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2416–2420. doi: 10.3899/jrheum.081324.
37. Tamori A., Koike T., Goto H., Wakitani S., Tada M., Morikawa H. et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol*. 2011;46(4):556–564. doi: 10.1007/s00535-010-0367-5.
38. Ye H., Zhang X.W., Mu R., Fang L.K., Gu J.R., Lin J. et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection – analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):119–123. doi: 10.1007/s10067-013-2385-1.
39. Koutsianas C., Thomas K., Vassilopoulos D. Hepatitis B Reactivation in Rheumatic Diseases: Screening and Prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):133–149. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.012.
40. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):621–627. doi: 10.1007/s10165-011-0458-z.
41. Caporali R., Bobbio-Pallavicini F., Atzeni F., Sakellariou G., Caprioli M., Montecucco C., Sarzi-Puttini P. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):749–754. doi: 10.1002/acr.20130.
42. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):118–121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111095>.
43. Barone M., Notarnicola A., Lopalco G., Viggiani M.T., Sebastiani F., Covelli M. et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology*. 2015;62(1):40–46. doi: 10.1002/hep.27716.

44. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, Tanaka J, Asaka M, Imamura M, Masauzi N. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(3):599–608. doi: 10.1517/14740338.4.3.599.
45. Hsu C, Hsiung C.A., Su I.J., Hwang W.S., Wang M.C., Lin S.F. et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47(3):844–853. doi: 10.1002/hep.22106.
46. Lau G.K., Yiu H.H., Fong D.Y., Cheng H.C., Au W.Y., Lai L.S. et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742–1749. doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.026.
47. Huang H., Li X., Zhu J., Ye S., Zhang H., Wang W. et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2521–2530. doi: 10.1001/jama.2014.15704.
48. Pyrasopoulou A., Douma S., Vassiliadis T., Chatzimichailidou S., Triantafyllou A., Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(3):403–404. doi: 10.1007/s00296-009-1202-2.
49. Hui C.K., Cheung W.W., Zhang H.Y., Au W.Y., Yueng Y.H., Leung A.Y. et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131(1):59–68. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.015.
50. Seto W.K., Chan T.S., Hwang Y.Y., Wong D.K., Fung J., Liu K.S. et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3736–3743. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7081.
51. Hsu C., Tsou H.H., Lin S.J., Wang M.C., Yao M., Hwang W.L. et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*. 2014;59(6):2092–2100. doi: 10.1002/hep.26718.
52. Koo Y.X., Tay M., Teh Y.E., Teng D., Tan D.S., Tan I.B. et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Ann Hematol*. 2011;90(10):1219–1223. doi: 10.1007/s00277-011-1241-0.
53. Huang Y.H., Hsiao L.T., Hong Y.C., Chiou T.J., Yu Y.B., Gau J.P. et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2765–2772. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5938.
54. Mitroulis I., Hatzara C., Kandili A., Hadziyannis E., Vassilopoulos D. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):308–310. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202088.
55. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R.M., Furst D.E., Lacey S., Lehane P.B. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1761–1766. doi: 10.3899/jrheum.150051.
56. Varisco V., Viganò M., Batticciotto A., Lampertico P., Marchesoni A., Gibertini P. et al. Low Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Multicenter Italian Study. *J Rheumatol*. 2016;43(5):869–874. doi: 10.3899/jrheum.151105.
57. Papalopoulos I., Fanouriakis A., Kougkas N., Flouri I., Sourvinos G., Bertsias G. et al. Liver safety of non-tumour necrosis factor inhibitors in rheumatic patients with past hepatitis B virus infection: an observational, controlled, long-term study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):102–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28850029>.
58. Tien Y.C., Yen H.H., Chiu Y.M. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):831–836. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375829>.
59. Chen Y.M., Yang S.S., Chen D.Y. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(1):1–8. doi: 10.1016/j.jmii.2017.10.002.
60. Mok C.C. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(6):767–780. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.008.
61. Kim P.S., Ho G.Y., Prete P.E., Furst D.E. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1265–1268. doi: 10.1002/acr.21654.
62. Padovan M., Filippini M., Tincani A., Lanciano E., Bruschi E., Epis O. et al. Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):738–743. doi: 10.1002/acr.22786.
63. Nagashima T., Minota S. Long-term tocilizumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1838–1840. doi: 10.1093/rheumatology/ken384.
64. Tsuboi H., Tsujii A., Nampei A., Yoshihara H., Kawano K., Takeuchi E., Shi K. A patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab together with lamivudine prophylaxis after remission of infliximab-reactivated hepatitis B. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):701–705. doi: 10.1007/s10165-011-0470-3.
65. Kishida D., Okuda Y., Onishi M., Takebayashi M., Matoba K., Jouyama K. et al. Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still's disease complicated by chronic active hepatitis B and amyloid A amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2011;21(2):215–218. doi: 10.1007/s10165-010-0365-8.
66. Chen L.F., Mo Y.Q., Jing J., Ma J.D., Zheng D.H., Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(7):859–869. doi: 10.1111/1756-185X.13010.
67. Ahn S.S., Jung S.M., Song J.J., Park Y.B., Park J.Y., Lee S.W. Safety of Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis Patients with Resolved Hepatitis B Virus Infection: Data from Real-World Experience. *Yonsei Med J*. 2018;59(3):452–456. doi: 10.3349/ymj.2018.59.3.452.
68. Nakamura J., Nagashima T., Nagatani K., Yoshio T., Iwamoto M., Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(5):470–475. doi: 10.1111/1756-185X.12359.
69. Chiu H.Y., Hui R.C., Huang Y.H., Huang R.Y., Chen K.L., Tsai Y.C. et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(9):829–834. doi: 10.2340/00015555-2989.
70. Chiu H.Y., Chen C.H., Wu M.S., Cheng Y.P., Tsai T.F. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1295–1303. doi: 10.1111/bjd.12461.
71. Ting S.W., Chen Y.C., Huang Y.H. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clin Drug Investig*. 2018;38(9):873–880. doi: 10.1007/s40261-018-0671-z.
72. Chen Y.M., Huang W.N., Wu Y.D., Lin C.T., Chen Y.H., Chen D.Y. et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):780–782. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211322.
73. Harigai M., Winthrop K., Takeuchi T., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Smolen J.S. et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001095. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001095.
74. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800.
75. Hwang J.P., Lok A.S. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):209–219. doi: 10.1038/nrgastro.2013.216.

Информация об авторах:

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: belovbor@yandex.ru

Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Тарасова Галина Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: verizubgm@gmail.com

Information about the authors:

Boris S. Belov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Federal State Budgetary Scientific Institution "Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: belovbor@yandex.ru

Natalia V. Muravyeva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Federal State Budgetary Scientific Institution "Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Galina M. Tarasova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Federal State Budgetary Scientific Institution "Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: verizubgm@gmail.com

Опыт применения хондроитина сульфата при болях в спине

О.А. Шавловская^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Ю.С. Прокофьева², ORCID: 0000-0003-4454-7174, e-mail: pryulek@yandex.ru

¹ Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Хроническая боль остается одной из актуальных проблем современной медицины. В статье представлены основные патогенетические механизмы развития болевого синдрома при остеоартрите (ОА). Приведены рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) 2019 г., в которых указано, что при старте терапии ОА (за исключением ОА тазобедренного сустава) следует в качестве первого шага рассматривать применение хондроитина сульфата (ХС) или глюкозамина сульфата (ГС), далее добавлять местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и только затем, при неэффективности, назначать пероральные НПВП. Внутримышечное (в/м) введение ХС позволяет увеличить биодоступность лекарственного препарата (ЛП). Также в статье приводится клинический случай применения ЛП ХС у пациента 58 лет с болями в нижней части спины, ОА межпозвонковых суставов. ХС назначался в дозе 100 мг (1 мл) через день по схеме: первые 3 дня – по 100 мг, начиная с 4-го дня – по 200 мг (2 мл) через день, курсом 35 инъекций. Получен положительный отклик на терапию. Согласно рекомендациям экспертов ESCEO (2019 г.): 1) следует применять ХС как препарат базовой терапии ОА на первом и всех последующих этапах; 2) рекомендуется использовать ЛП, изготовленные исключительно из фармацевтических субстанций ХС и ГС; 3) ХС, ГС назначаются длительно (6–12 мес.), но не курсами. В РФ доступны парентеральные формы ХС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, хондроитин сульфат, хондропротектор, остеоартроз, ESCEO

Для цитирования: Шавловская О.А., Прокофьева Ю.С. Опыт применения хондроитина сульфата при болях в спине. *Медицинский совет*. 2020;(19):107–113. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-107-113.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the use of chondroitin sulfate for pain in the back

Olga A. Shavlovskaya^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Yulia S. Prokofyeva², ORCID: 0000-0003-4454-7174, e-mail: pryulek@yandex.ru

¹ Mental Health Research Center; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Build. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Chronic pain is still one of the most pressing problems of modern medicine. The article presents the main pathogenetic mechanisms of pain syndrome in osteoarthritis (OA). The recommendations of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) 2019 are presented. OA therapies, which indicate that when starting OA therapy, chondroitin sulfate (CS) or glucosamine sulfate (GS) should be considered as the First Step, then nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be added locally, and only then, if ineffective, oral NSAIDs are prescribed, with the exception of hip OA. Intramuscular (i/m) administration of CS can increase the bioavailability of the medicinal preparation (MP). The article also presents a clinical case of the use of LP CS (Artogistan; Bioiberica S.A., Spain) in a 58-year-old patient with pain in the lower back pain, OA of the intervertebral joints. Artogistan was prescribed at a dose of 100 mg (1 ml) every other day according to the scheme: the first 3 days of 100 mg (1 ml), starting from 4 days – 200 mg (2 ml) every other day, a course of 35 injections. A positive response to therapy was received. According to the recommendations of ESCEO (2019) experts: 1) the use of CS as a basic therapy for OA is proven-from the first step and at all subsequent stages; 2) It is recommended to use drugs made exclusively from pharmaceutical substances of CS and GS; 3) CS and GS are prescribed for a long time (6–12 months), but not in courses. In the Russian Federation, parenteral forms of pharmaceutical-quality CS are available, the effectiveness of which is proven in RCTs.

Keywords: low back pain, chondroitin sulfate, chondroprotector, artogistan, osteoarthritis, ESCEO

For citation: Shavlovskaya O.A., Prokofyeva Yu.S. Experience with the use of chondroitin sulfate for pain in the back. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):107–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-107-113.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль (ХБ) остается одной из актуальных проблем современной медицины. Болезни опорно-двигательной системы, а именно боли в суставах и спине, стоят на первом месте среди причин обращения за медицинской помощью по поводу хронической боли [1, 2]. Представленность болевых синдромов различной локализации в общей популяции весьма обширна: в коленных/тазобедренных суставах – до 57,8% [3], плечевых суставах – 48–84% [4, 5], боль в нижней части спины (БНЧС) – до 85% [6]. Следует отметить, что через год с момента «дебюта» БНЧС 33% больных испытывают умеренную боль, 15% – сильную боль в спине [7], у 75% пациентов после перенесенного эпизода острой боли в спине наблюдается рецидив [8].

Особого внимания заслуживает хронический болевой синдром у пациентов старших возрастных групп, который имеет ряд особенностей, связанных как со старением (процессами системного воспаления, увеличивающими количество провоспалительных медиаторов), так и с наличием иных гериатрических синдромов [9]. Распространенность хронической боли в старших возрастных группах варьирует от 27 до 86% в зависимости от популяционной выборки больных, вошедших в исследование.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Возникновение болевого синдрома обусловлено различными механизмами и прежде всего развитием воспалительного процесса. Важная роль в патогенезе боли при ОА принадлежит синовиальному воспалению и иммунным нарушениям. Воспаление участвует в дегенерации хряща за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и др., которые способствуют активации ряда ферментов (коллагеназы, агреканы, эластазы, простагландина (ПГ) E2 и пр.), повреждающих коллаген и протеогликаны. Важнейшим классом ферментов, разрушающих ткань хряща, являются матриксные металлопротеиназы (ММП) [10].

Среди этиопатогенетических механизмов болевого синдрома рассматриваются скелетно-мышечный (чаще у лиц молодого и среднего возраста) вариант формирования боли (как правило, острая боль) и периферический нейропатический вариант формирования боли (чаще встречается хроническая боль в суставах у лиц старшего возраста) [11]. Пациенты молодого и среднего возраста (18–50 лет), у которых нет признаков опасного заболевания («красных флажков»), с типичной клинической картиной неспецифической (скелетно-мышечной) БНЧС имеют благоприятный прогноз, поскольку интенсивность боли в спине значительно уменьшается в течение 1–3 нед., полностью регрессирует в течение нескольких недель (в 90% случаев – до 6 нед.) [12]. Для пациентов старших возрастных групп характерно длительное течение ХБ и, по разным оценкам, составляет от 3–6 до 25–30 лет [13–15].

ПОИСК НОВЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ БОЛИ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно применяются у пациентов со скелетно-мышечной болью (СМБ) в минимально эффективных дозах и короткими курсами [16]. Основными стратегическими задачами терапии ОА является уменьшение выраженности боли и сохранение хряща. Несомненный интерес вызывает поиск новых препаратов, сопоставимых по эффективности с НПВП, но с более безопасным профилем. НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что не всегда приемлемо при лечении ХБ у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника. Многие НПВП могут также ингибировать и другие ферменты (в частности, ЦОГ-1), что вызывает развитие серьезных осложнений, в т. ч. ulcerации желудочно-кишечного тракта, кровотечений, кардиотоксичности и др. [17]. Поэтому при лечении коморбидной патологии проблема выбора наиболее подходящих препаратов стоит особенно остро.

Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование хондропротекторов (ХП). Гликозаминогликаны (ГАГ), входящие в состав ХП, являются структурными элементами натуральной хрящевой ткани, которые необходимы для построения и обновления суставного хряща, они оказывают модифицирующее влияние на течение заболевания, угнетая воспаление в тканях сустава, улучшая фосфорно-кальциевый обмен [18].

Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism; EULAR) [19] в 2003 г. ХП были выделены и отнесены к препаратам замедленного действия для симптоматической терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis; SYSADOA) [20], которая включена в российские и зарубежные руководства по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [21]. В последние годы проведен ряд клинических и экспериментальных исследований по изучению препаратов группы SYSADOA, к которым относятся хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), обладающие хондростимулирующим и хондропротективным действием.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО КЛИНИЧЕСКИМ И ЭКОНОМИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА

В России ориентируются на клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; ESCEO). В международную рабочую группу ESCEO вошли 13 человек, из них 11 ревматологов (8 из Европы, 2 из США, 1 из Канады), 1 клинический эпидемиолог, 1 клинический ученый, каждый из них имеет опыт аналитической работы и интерпретации данных клинических испытаний, связанных с ОА. В апреле 2019 г.

(в электронном виде), а затем в декабре 2019 г. (в печатном) появился обновленный европейский алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава (*рис.*) [22, 23], согласно которому применение ХП составляет основную часть базового лечения (шаг 1).

● **Рисунок.** Алгоритм терапии ОА согласно ESCEO, 2019 (сокращенный вариант) [22]

● **Figure.** ESCEO algorithm for the management of OA, 2019 (abridged version) [22]

Основные принципы	
Базовый набор:	- Информированное обучение - Контроль веса - Комплекс физических упражнений
Шаг 1: Базовая терапия	
при наличии симптомов: - рецептурный глюкозамина сульфат и / или - хондроитина сульфат - при необходимости, парацетамол	коррекция опорной нагрузки: - ортезы и бандажи коленного сустава - ортопедические стельки
если симптомы сохраняются: местные формы НПВП	рекомендации специалиста: иные реабилитационные мероприятия
Шаг 2: Расширенное фармакологическое лечение	
при сохранении симптомов: пероральные НПВП (алгоритм выбора)	при усугублении симптоматики: - в/с гиалуроновая кислота - в/с стероиды
Шаг 3: Последние фармакологические попытки	
- опиоиды (недельный курс) - Дулоксетин	
Шаг 4: Хирургические методы лечения	

В отношении медикаментозного лечения ОА различной локализации как американские, так и европейские специалисты проявляют единодушие, за исключением внутрисуставного введения кортикостероидов. Эксперты ESCEO даже в случае терапии ОА коленного сустава считают их условно рекомендуемыми. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology; ACR), обновленных в 2019 г. [23, 24], рекомендуется начинать с топических НПВП как препаратов с меньшими системными побочными эффектами. Именно такую терапию ACR считает предпочтительной: сначала топические, затем (при неэффективности) пероральные НПВП. И только при ОА тазобедренного сустава сразу рекомендуются пероральные НПВП, что связано с глубиной залегания структур, задействованных в патогенезе ОА.

НПВП рекомендуются при острой скелетно-мышечной БНЧС (средний уровень доказательности) [12]. Использование НПВП при хронической неспецифической боли в спине должно быть по возможности коротким, в минимальных эффективных дозах; при выборе конкретного НПВП следует учитывать риск возможных побочных эффектов [24].

ФОКУС НА ХОНДРОПРОТЕКТОРАХ

ХП (ХС, ГС) обладают противовоспалительными свойствами, которые объясняются подавлением провоспалительных цитокинов. Патогенетическое обоснование использования ХС и ГС при ОА заключается в подавлении каскада асептического воспаления вследствие активации ядерного фактора транскрипции κB , в т. ч. экспрессии ММП, ИЛ-1 β и ИЛ-8, циклооксигеназы-2, ФНО- α – ХС и ГС ингибируют, а не активируют перечисленные процессы [25]. Кроме того, ХС и ГС способны снижать активацию свободных радикалов, которые участвуют в разрушении хряща и коллагена. Способность данных молекул снижать активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, стимулировать синтез ГАГ и увеличивать продукцию синовиальной жидкости можно рассматривать как репаративный эффект при ОА. Данные эффекты способствуют замедлению прогрессирования дегенеративных процессов и восстановлению структуры хрящевой ткани [26]. ESCEO, оставляя решение за лечащим врачом, дает «условную рекомендацию», в которой акцент сделан на том, что ни ГС, ни ХС не должны использоваться как препараты первой линии, т. к. не существует убедительных доказательств их эффективности, за одним единственным исключением, если речь идет о фармацевтическом рецептурном кристаллическом глюкозамине сульфате (pCGS). Только в этом случае следует настоятельно рекомендовать его при ОА колена, учитывая доказательства высокой биодоступности, а также неоднократно продемонстрированную клиническую эффективность в отличие от других солей и разновидностей ГС [27].

Эксперты ESCEO настоятельно рекомендуют использовать ХС и ГС фармацевтического рецептурного качества при ОА колена, ссылаясь на доказанную высокую биодоступность и клиническую эффективность, в отличие от других солей и разновидностей ГС [28]. В связи с этим фактом назначение ХС может быть рекомендовано пациентам старше 60 лет с болью в суставах и противопоказаниями к НПВП или старческой астенией с целью купирования боли и профилактики обострений болевого синдрома [29].

Еще раз подчеркнем, что согласно рекомендациям экспертов ESCEO (2019 г.): 1) следует применять ХС в качестве препарата базовой терапии ОА (шаг 1); 2) рекомендуется использовать ЛП, изготовленные исключительно из фармацевтических субстанций ХС и ГС (в РФ доступны парентеральные формы ХС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях); 3) ХП (ХС, ГС) назначаются длительно (6–12 мес.), но не курсами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХП

Опубликован метаанализ исследований с участием 3 791 человека, страдающего ОА коленных и/или тазобедренных суставов, в возрасте 58,2–67,3 лет. Из них 1 886 перорально получали фармацевтический ХС (основная группа) в дозе от 800 и более мг/сут, и 1 905 – плацебо (группа контроля). Длительность приема ХС составила 13–104 нед. Часть пациентов дополнительно (по требованию) принимала НПВП. Один из основных выводов метаанализа тот, что влияние ХС на боль и функциональное состояние не одинаково, и что его эффект может отличаться у лекарственных препаратов (ЛП) конкретных производителей. Наиболее высокая эффективность в отношении подавления болевого синдрома получена в исследованиях с назначением фармацевтического ХС (SMD – 0,25; 95% ДИ: -0,34, -0,16) по сравнению с ХС других производителей (ES: -0,08; 95% ДИ: -0,19, 0,02) [30]. Это объясняет мнение ESCO о том, что для достижения клинического эффекта у пациентов с ОА необходимо назначать исключительно патентованные ЛП, в основе которых есть ГС и ХС [31, 32].

ХС продемонстрировал высокий профиль безопасности. Однако для обеспечения необходимого профиля безопасности очень важно использовать препараты фармацевтического класса. Поскольку ХС экстрагируется из тканей животных, любые изменения его физико-химических свойств могут отразиться на профиле безопасности препарата. Также возможно, что некоторые препараты могут содержать другие ГАГ, белки, небольшие органические молекулы, вирусы, прионы и растворители. Препараты ХС могут быть получены из различных тканей животных, в связи с чем будут иметь различную структуру. В процессе производства может быть использовано множество методов экстракции и очистки, которые оказывают влияние на состав итогового продукта и степень его чистоты. В итоге полученные препараты будут различаться по оказываемым биологическим эффектам, клинической эффективности и профилю безопасности. Таким образом, качество препаратов ХС должно строго регулироваться и быть стандартизированным.

В настоящее время в России применяется препарат ХП, раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения, содержащий фармацевтическую субстанцию ХС. В 2017 г. под эгидой НИИР им. В.А. Насоновой было проведено открытое рандомизированное многоцентровое (11 центров в Российской Федерации с участием 102 больных) исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность ХС у пациентов с ОА коленных суставов при различных способах введения (данные размещены на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>). Преимущества отмечены в группе комбинированного лечения (в/с введение + последующее в/м введение). Однако при любом способе введения препарат при высоком профиле безопасности быстро и эффективно уменьшал боль и скованность, улучшал функциональное состояние суставов. Кроме того, отмечено снижение потребности в применении НПВП [33].

В другом исследовании интермиттирующая схема парентерального введения ХС и микрокристаллического ГС позволила добиться эффективного обезболивания у 91,4% пациентов, в то время как терапия НПВП – лишь у 62,9%. В течение 6 нед. лечения интенсивность боли в суставах под влиянием терапии ХС и ГС уменьшилась на 62%, в спине – на 69%, качество жизни улучшилось на 39%, не отмечено существенных нежелательных явлений, в т. ч. изменений биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек. Выявлена тенденция к снижению уровня СРБ [34]. Назначение ХП совместно с индивидуально подобранной физической нагрузкой в отдельных случаях позволяет добиться лучших терапевтических результатов, чем монотерапия НПВП, о чем свидетельствуют результаты отдельных исследований, проведенных в РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова и ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого.

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке появился ЛП Артогистан®, в 1 мл которого содержится 100 мг фармацевтической субстанции хондроитина сульфата (производитель субстанции «Биоиберики С.А.» (Испания), производство готовой продукции ООО «Гротекс», (Россия)). ЛП Артогистан® отпускается по рецепту¹.

В 2019 г. было проведено исследование с участием 20 действующих атлетов и ветеранов спорта (14 мужчин, 6 женщин; средний возраст 28 ± 16 лет), которым был поставлен диагноз посттравматического ОА коленных суставов I-II ст. по Kellegren – Lowrence. Артогистан® вводился внутримышечно в дозе 200 мг ежедневно, курсом 30 в/м инъекций, период наблюдения после лечения составлял 90 дней. Показатели индекса WOMAC (боль, скованность, функция) к 10-му дню лечения улучшились на 44%, к 30-му дню – на 79%. Отсутствие нежелательных явлений, хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать Артогистан для лечения первичного артроза – артрита на ранних стадиях [35].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Нами представлен собственный клинический опыт применения Артогистана. На амбулаторный прием 11.06.2019 г. пришел пациент Н., 58 лет, с жалобами на боли в нижней части спины, которые возникли остро (после неловкого подъема тяжести) и сохранялись в течение 5–7 дней. Периодически болевой синдром в нижней части спины отмечает последние 5 лет, к врачам не обращается, лечится самостоятельно (миорелаксанты, НПВП местно, гимнастика). Пациент сообщил, что боль в спине усиливается при разгибании (особенно утром) с поворотом, уменьшается при сгибании, возникает в основном после длительной иммобилизации (неподвижности), уменьшается при движении. Отмечает иррадиацию боли в правую ягодицу. Из анамнеза известно, что хроническими заболеваниями не страдает, патологии желудочно-кишечного тракта не выявлено, имеет повышенную массу тела.

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Артогистан. Регистрационное удостоверение: ЛП 004149-160217 от 16.02.2017г. (In Russ). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f63113a5-4909-436b-9160-9d74da7e5279&т=.

Диагноз: «СМБ (НБС)». Выраженность болевого синдрома оценивалась клинически по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, от 0 до 10 баллов), функциональная активность – по индексу Освестри. В момент осмотра у пациента отмечаются анталгическая поза с перекосом тела вправо, напряжение паравerteбральных мышц ($D \geq S$) и квадратной мышцы спины на стороне боли, сглаженность поясничного лордоза; при пальпации выявлено напряжение и болезненность паравerteбральных мышц на стороне боли ($D \geq S$), отмечается локальная болезненность при глубокой пальпации в зоне проекции поясничных позвонков L_4-L_5 . Симптомов «выпадения» в чувствительной и двигательной сферах (коленные и ахилловы сухожильные рефлекс), симптомов натяжения не выявлено. Интенсивность боли в спине по ВАШ (за последние 24 ч) составила 6 баллов, боль в ноге при ходьбе (за последние 24 ч) – 1 балл, выраженность болевого синдрома при пальпации – 6 баллов; индекс Освестри – 40%. Заключение рентгенолога: выявлены дегенеративно-дистрофические изменения на уровне L_4-L_5 в виде сужения суставной щели около 1 мм, умеренные остеофиты, единичные субхондральные эрозии. На основании данных клинического осмотра, пальпации, рентгенологического заключения был поставлен диагноз согласно МКБ-10 (M47 – дегенерация фасетных суставов) – дорсалгия, спондилопатия, артроз межпозвонковых суставов позвоночника. С учетом анамнеза, ранее используемой терапии и рекомендаций ESCEO (2019 г.) был назначен курс внутримышечной терапии хондроитина сульфата (Артогистан). Артогистан назначался в дозировке 100 мг (1 мл) через день по схеме: первые 3 дня по 100 мг, начиная с 4-го дня – по 200 мг (2 мл) через день, курсом 35 инъекций. Также больному был рекомендован щадящий двигательный режим. Оценка динамики состояния проведена на 30-й день терапии, была получена положительная динамика: ВАШ – 2 балла, индекс Освестри – 10%. Оценка состояния была проведена по окончании курса лечения (через 1,5 мес.), отрицательной динамики не отмечено. Пациент оценил эффективность проводимой терапии по субъективной 5-балльной шкале на 5 баллов. Получена положительная динамика, пациенту даны рекомендации по соблюдению двигательного режима. Данный клинический случай в/м применения Артогистана продемонстрировал клиническую эффективность ЛП при ОА межпозвонковых суставов позвоночника. Таким образом, Артогистан

может быть рекомендован при болях в спине, обусловленных патологией межпозвонковых суставов позвоночника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На очередном конгрессе ESCEO в 2019 г. были обновлены прежние рекомендации на основании доказательной «Системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций» (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRADE) и новых систематических обзоров и метаанализов. Обновленный алгоритм лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины предлагает комплексный подход к лечению заболевания. Подход GRADE обосновывает необходимость назначения базисной терапии SYSADOA для ОА уже на первом этапе лечения, с поэтапным назначением лекарственных препаратов [36].

Эксперты ESCEO обращают внимание на то, что в настоящее время базисная терапия ОА рассматривает не только вопросы эффективности и безопасности применения парацетамола, НПВП, но также и внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты (ГК) и кортикостероидов (К), а также вопросы обезболивания при выраженном болевом синдроме. По мнению экспертов, в качестве первого шага всем пациентам с ОА необходимо на длительный срок назначать высококачественный ХС и/или кристаллический ГС [37].

Если нет воспаления в суставах, целесообразны в/с инъекции препаратов ГК. При сопоставлении эффективности К и ГК отмечено, что К позволяют получить эффект в более короткие сроки, но инъекции ГК обеспечивают гораздо более продолжительное улучшение (до 6–12 мес.) [38]. Накоплена достаточно большая доказательная база эффективности и безопасности применения внутримышечных инъекционных форм ХС и ГС как в монотерапии, так и в комбинации ХС + ГС. Более чем у 90% пациентов наблюдается эффективное обезболивание (снижение боли на 50% и более от исходного уровня). Эффект от применения пероральных комбинированных препаратов ХС + ГС отсроченный и проявляется через 3–6 мес. [39].



Поступила / Received 11.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2020

Принята в печать / Accepted 26.10.2020

Список литературы

- Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- 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.
- Thiem U., Lamsfuß R., Günther S., Schumacher J., Bäcker C., Endres H.G. et al. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ≥ 40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60753. doi: 10.1371/journal.pone.0060753.
- Murphy R., Carr A. Management of shoulder pain in general practice. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*. 2009;2(7):402–407. doi: 10.1093/innovait/inp044.
- Murphy R., Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:1107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673>.
- 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 (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1714–1720. doi: 10.1097/brs.0b013e3181cd656f.
- Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A., Juul C. Neurophysiological pain education for patients with chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–786. doi: 10.1097/ajp.0000000000000594.
- McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:1102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549023>.
- Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):111–116. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116.
- Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Verges J., Pelletier J.P. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of

- chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
11. Jones M.R., Ehrhardt K.P., Ripoll J.G., Sharma B., Padnos I.W., Kaye R.J., Kaye A.D. Pain in the elderly. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):23. doi: 10.1007/s11916-016-0551-2.
 12. 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 (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
 13. Wilkie R., Tajar A., McBeth J. The onset of widespread musculoskeletal pain is associated with a decrease in healthy ageing in older people: a population-based prospective study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59858. doi: 10.1371/journal.pone.0059858.
 14. Leung Y.-Y., Teo S.L., Chua M.B., Raman P., Liu C., Chan A. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(6):693–700. doi: 10.1111/ggi.12539.
 15. van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13–18. doi: 10.1093/bja/aet123.
 16. Наумов А.В., Ткачева О.Н. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):81–87. doi: 10.26442/terarkh201890581-87.
 17. Шавловская О.А. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):98–104. doi: 10.17116/terarkh201789598-104.
 18. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W.J., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
 19. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606–609. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.008.
 20. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinga K.L. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
 21. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi L.M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
 22. Bruyere O., Honvo G., Veronesi 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). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 23. 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 Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
 24. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. 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.
 25. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Антирезорбтивно-цитокинные эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):65–71. doi: 10.17116/nejvro202012004165.
 26. Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other nutrient partners especially omega-3 fatty acids. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:969012. doi: 10.1155/2011/969012.
 27. Bruyere O., Cooper C., Al-Daghri N.M., Dennison E.M., Rizzoli R., Reginster J.-Y. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2017;30(2):111–117. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1.
 28. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
 29. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Mfonfort J., Möller I., Castillo J.L., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2015;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
 30. Honvo G., Bruyere O., Geerincx A., Veronesi N., Reginster J.Y. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085–1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w.
 31. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P., Maheu E., Rannou F., Branco J. et al. A consensus statement on the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3–S11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
 32. Bruyere O., Cooper C., Al-Daghri N.M., Dennison E.M., Rizzoli R., Reginster J.Y. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(2):111–117. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1.
 33. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Лила А.М., Богданов А.Н. и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставном и внутримышечном) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2018;12(2):44–49. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49.
 34. Наумов А.В., Шаров М.Н., Ховасова Н.О., Прокофьева Ю.С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в стартовой терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *РМЖ*. 2018;4(11):47–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty_primeneniya_intermittiruyushchey_skhemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/.
 35. Столбиков С.А., Санникова О.Ю. Оценка безопасности и эффективности препарата Артогистан 2 мл при лечении пациентов с болевым синдромом в коленных суставах, вызванного повышенными стрессовыми (спортивными) нагрузками, а также увеличения толерантности к ним. *Уральский медицинский журнал*. 2019;(8):111–113. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38600834>.
 36. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019;(4):2–6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_lecheniyu_bolnykh_osteoartritom_2019_goda.
 37. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(11–12):48–52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennykh_mezhdunarodnykh_rekomendatsiy/.
 38. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
 39. Шавловская О.А., Романов И.Д., Артеменко А.Р. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(11–12):6–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoi_sindrom/Lechenie_nespecificeskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinatsiey_inyeksionnykh_form_hondroprotektorov/.

References

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
2. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., 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.
3. Thiem U., Lamsfuß R., Günther S., Schumacher J., Bäcker C., Endres H.G. et al. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ≥ 40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60753. doi: 10.1371/journal.pone.0060753.
4. Murphy R., Carr A. Management of shoulder pain in general practice. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*. 2009;2(7):402–407. doi: 10.1093/innovait/inp044.
5. Murphy R., Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:1107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673>.
6. Becker A., Held H., Redaelli M., Strauch K., Chenot J.F., Leonhardt C. et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1714–1720. doi: 10.1097/brs.0b013e3181cd656f.
7. Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A., Juhl C. Neurophysiological pain education for patients with chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–786. doi: 10.1097/ajp.0000000000000594.
8. McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:1102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549023>.
9. Shavlovskaya O.A., Zolotovskaya I.A., Prokofyeva Yu.S. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya,*

- psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):111–116. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116.
10. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, Verges J, Pelletier J.P. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
 11. Jones M.R., Ehrhardt K.P., Ripoll J.G., Sharma B., Padnos I.W., Kaye R.J., Kaye A.D. Pain in the elderly. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):23. doi: 10.1007/s11916-016-0551-2.
 12. 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 (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
 13. Wilkie R., Tajar A., McBeth J. The onset of widespread musculoskeletal pain is associated with a decrease in healthy ageing in older people: a population-based prospective study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59858. doi: 10.1371/journal.pone.0059858.
 14. Leung Y.-Y., Teo S.L., Chua M.B., Raman P., Liu C., Chan A. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(6):693–700. doi: 10.1111/ggi.12539.
 15. van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13–18. doi: 10.1093/bja/aet123.
 16. Naumov A.V., Tkacheva O.N. Use of a glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis and a comorbidity with high risk of the side effects from NSAIDs. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(5):81–87. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890581-87.
 17. Shavlovskaya O.A. Chondroprotectors: a range of application in general somatic practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(5):98–104. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789598-104.
 18. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W.J., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
 19. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606–609. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.008.
 20. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinga K.L. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
 21. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandt L.M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
 22. Bruyere O., Honvo G., Veronesi 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). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 23. 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 Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
 24. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):7–16. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-7-16.
 25. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65–71. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012004165.
 26. Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other nutrient partners especially omega-3 fatty acids. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:969012. doi: 10.1155/2011/969012.
 27. Bruyere O., Cooper C., Al-Daghri N.M., Dennison E.M., Rizzoli R., Reginster J.-Y. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2017;30(2):111–117. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1.
 28. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
 29. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.L., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2015;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
 30. Honvo G., Bruyere O., Geerinck A., Veronesi N., Reginster J.-Y. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085–1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w.
 31. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P., Maheu E., Rannou F., Branco J. et al. A consensus statement on the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3–S11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
 32. Bruyere O., Cooper C., Al-Daghri N.M., Dennison E.M., Rizzoli R., Reginster J.Y. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(2):111–117. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1.
 33. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Lila A.M., Bogdanov A.N. et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):44–49. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49.
 34. Naumov A.V., Sharov M.N., Khovavsova N.O., Prokofieva Yu.S. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMZH = RMI*. 2018;4(11):47–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmzh.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty_primeneniya_intermittiruyushchey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/.
 35. Stolbikov S.A., Sannikova O.Yu. Evaluation of the safety and efficacy of the drug Artogistan 2 ml in the treatment of patients with pain in the knee joints, caused by increased stress (sports) loads, as well as increased tolerance to them. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2019;8(1):111–113. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38600834>.
 36. Alekseeva L.I. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMZH = RMI*. 2019;4(4):2–6. (In Russ.) Available at: https://www.rmzh.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_lecheniyu_bolnykh_osteoartritom_2019_goda.
 37. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMI. Medical Review*. 2019;11(11):48–52. (In Russ.) Available at: https://www.rmzh.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennykh_meghdunarodnykh_rekomendatsiy/.
 38. 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.
 39. Shavlovskaya O.A., Romanov I.D., Artemenko A.R. Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMI. Medical Review*. 2019;11(11):6–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmzh.ru/articles/bolevoi_sindrom/Lechenie_nespecificeskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinatsiy_inyeksionnykh_form_hondroprotektorov/.

Информация об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Прокофьева Юлия Сергеевна, врач-невролог, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; e-mail: pryulek@yandex.ru

Information about the authors:

Olga A. Shavlovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Neurologist, Leading Research Associate, Department of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Yulia S. Prokofyeva, Neurologist, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: pryulek@yandex.ru

Ведение пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета

О.В. Косивцова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5827-9428, e-mail: o.kosivtsova@gmail.com

Е.Н. Чуприна², e-mail: elena.chuprina75@mail.ru

И.А. Строков¹, ORCID: 0000-0001-6950-7166, e-mail: strigoral@mail.ru

М.П. Платов², ORCID: 0000-0002-7594-2372, e-mail: docpm@yandex.ru

С.А. Кочетов², ORCID: 0000-0001-9180-4204, e-mail: polio1@yandex.ru

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

² Городская поликлиника №46; 105064, Россия, Москва, ул. Казакова, д. 17а

Резюме

В статье приведен клинический случай пожилой пациентки, обратившейся на прием к неврологу в связи с быстро развившимися разнообразными осложнениями сахарного диабета в виде повреждения периферической и центральной нервной системы. Дебют диабетической амиотрофии два года назад у нашей пациентки был ошибочно расценен как проявления остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника. Рекомендованная лекарственная терапия не привела к уменьшению симптомов и вызвала желудочно-кишечные расстройства, что послужило поводом для самостоятельной отмены всех лекарственных препаратов. Полипрагмазия снизила приверженность пациентки к терапии и снизила частоту регулярных посещений врача.

В статье рассмотрен патогенез основных неврологических осложнений сахарного диабета (диабетические невропатии и когнитивные расстройства) у лиц старшего возраста с артериальной гипертензией. Обсуждается возможность их терапевтической коррекции с целью снижения количества принимаемых пациентами лекарственных препаратов. Тактика ведения полиморбидных пациентов с учетом имеющихся сопутствующих хронических заболеваний должна включать нормализацию уровня глюкозы, коррекцию сосудистых факторов риска, нефармакологические методы лечения – изменение образа жизни, диетотерапию, регулярные умеренные физические нагрузки. Применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (Берлитиона) в качестве липофильного антиоксиданта поможет замедлить развитие осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, неврологические осложнения, диабетическая невропатия, умеренные когнитивные расстройства, деменция, лечение, альфа-липоевая (тиоктовая) кислота

Для цитирования: Косивцова О.В., Чуприна Е.Н., Строков И.А., Платов М.П., Кочетов С.А. Ведение пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2020;(19):114–119. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-114-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with neurological complications of diabetes mellitus

Olga V. Kosivtsova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5827-9428, e-mail: o.kosivtsova@gmail.com

Elena N. Chuprina², e-mail: elena.chuprina75@mail.ru

Igor A. Strokov¹, ORCID: 0000-0001-6950-7166, e-mail: strigoral@mail.ru

Maksim P. Platov², ORCID: 0000-0002-7594-2372, e-mail: docpm@yandex.ru

Sergey A. Kochetov², ORCID: 0000-0001-9180-4204, e-mail: polio1@yandex.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

² City Polyclinic №46; 17a, Kazakova St., Moscow, 105064, Russia

Abstract

The article presents a clinical case of an elderly patient who had consulted a neurologist due to rapidly developed various complications of diabetes in the form of damage to the peripheral and central nervous systems. The debut of diabetic amyotrophy two years ago in our patient was mistakenly considered as a manifestation of osteochondrosis of the lumbosacral spine. The recommended drug therapy did not reduce symptoms and caused gastrointestinal disorders, which led to the independent withdrawal of all drugs. Polypharmacy reduced the patient's adherence to therapy and reduced the frequency of regular visits to the doctor.

The article deals with the pathogenesis of the main neurological complications of diabetes (diabetic neuropathy and cognitive disorders) in elderly people with arterial hypertension. The possibility of their therapeutic correction to reduce the number of medications taken by patients is discussed. Tactics of polymorbid patients taking into account concomitant chronic diseases should include normalization of glucose levels, correction of vascular risk factors, non-pharmacological methods of treatment - lifestyle changes, diet therapy, regular moderate physical activity. The use of alpha-lipoic (thioctic) acid (Berlithion) as a lipophilic antioxidant will help to slow down the development of complications.

Keywords: diabetes mellitus, neurological complications, diabetic neuropathy, moderate cognitive disorders, dementia, treatment, alpha-lipoic (thioctic) acid

For citation: Kosivtsova O.V., Chuprina E.N., Strokov I.A., Platov M.P., Kochetov S.A. Management of patients with neurological complications of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):114–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-114-119.

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

ВВЕДЕНИЕ

На амбулаторно-поликлиническом приеме неврологи и терапевты часто сталкиваются уже с развившимися разнообразными осложнениями сахарного диабета (СД) в виде повреждения *периферической* нервной системы (дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией, краниальными невропатиями, мононевропатиями, в т. ч. тоннельными, автономной невропатией, торакоабдоминальной радикулопатией, поясничной и плечевой плексопатией) и *центральной* нервной системы (сосудистые и метаболические когнитивные расстройства). Ведение таких пациентов среднего и старшего возраста значительно осложняется из-за наличия сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто диагностируется артериальная гипертензия. Сочетанные заболевания патогенетически отягощают друг друга: СД, в результате развития нефропатии и кардиальной автономной невропатии отягощает течение артериальной гипертензии и является фактором риска сердечных заболеваний и сердечной недостаточности. В свою очередь, артериальная гипертензия является независимым фактором риска развития диабетической полиневропатии [1, 2]. Мультиморбидность приводит к назначению большого количества лекарственных препаратов и снижению приверженности пациентов к регулярной терапии. Терапевтическая коррекция этих состояний, тщательный и обдуманный выбор терапии для уменьшения количества принимаемых лекарственных препаратов улучшают прогноз и качество жизни пациентов и позволяет отсрочить наступление осложнений [3].

Ниже представлен клинический случай пациентки с неврологическими осложнениями СД и артериальной гипертензией, рассмотрены вопросы патофизиологии данных заболеваний и их осложнений, обсуждается тактика ведения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 74 лет, направлена на консультацию к неврологу в связи с жалобами на остро развившуюся асимметрию лица, нечеткую речь, вытекание жидкой пищи из угла рта; слабость в проксимальных отделах левой ноги, особенно заметную при вставании со стула и при подъеме по лестнице; ощущение онемения и жжения в стопах; неустойчивость при ходьбе; прогрессирующее в течение последних нескольких лет снижение памяти на текущие события.

Из анамнеза известно, что около 2 лет назад появились боли в поясничной области и по передней поверхности левого бедра. Обратилась за медицинской помощью, состояние было расценено как «остеохондроз», были назначены миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), витамины группы В, биологически активные добавки. Со слов пациентки, утром количество принимаемых лекарственных средств достигало 8 таблеток. В связи с тем что состояние не улучшалось и присоединились боли в эпигастральной области, пациентка самостоятельно отменила все лекарственные средства и больше не обращалась за медицинской помощью. Через 1,5 мес. после отмены всех лекарственных

препаратов стала отмечать трудности при вставании со стула и при подъеме по лестнице из-за слабости в левой ноге, которая заметно похудела, при этом болевой синдром регрессировал самостоятельно без лечения. Две недели назад появилась асимметрия лица справа, стал плохо закрываться правый глаз, из угла рта стала вытекать жидкая пища. Через неделю присоединилась слабость мимических мышц слева. Около двух лет беспокоят онемение и жжение в стопах. В темное время суток испытывает значительную неустойчивость при ходьбе.

Перенесенные заболевания: артериальная гипертензия около 30 лет, регулярно принимала гипотензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-блокаторы); СД 2-го типа, около 24 лет, средняя глюкоза крови натощак составляет 7–8 ммоль/л (принимала метформин по 1000 мг 2 раза в день). Отмечает частые запоры, сменяющиеся диареей, частое мочеиспускание. Аллергоанамнез не отягощен.

Объективно при осмотре: состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения. Рост – 162 см, вес 74 кг. Индекс массы тела – 28,24. Кожные покровы обычной окраски. Пастозность голеней, стоп. Периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхания – 15/мин. Одышки нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы. Хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений в покое – 74/мин, после физической нагрузки – 86/мин. АД 140/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована в месте и времени. Менингеальных знаков нет. Обоняние сохранено, зрение снижено по возрасту, поля зрения не изменены. Зрачки D = S, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет. Глазные щели широкие, неполное смыкание век за счет слабости круговых мышц глаз. Слабость мимических мышц с двух сторон. Сухости глаз нет, вкусовая чувствительность сохранена. Слух не изменен, головокружения нет. Язычок по средней линии, глоточные рефлексы сохранены, симметричны. Повороты головы, пожимание плечами – норма. Язык по средней линии. Симптомы орального автоматизма с двух сторон. Отмечается проксимальный парез в левой ноге до 4 баллов, преимущественно выраженный в четырехглавой мышце бедра. Похудание левого бедра (объем на 3 см меньше, чем правого бедра). Тонус мышц не изменен. Сухожильные рефлексы на ногах: правый коленный рефлекс значительно снижен, левый коленный рефлекс отсутствует, ахилловы рефлексы отсутствуют, патологических знаков нет. Чувствительные расстройства: поверхностная чувствительность снижена с середины голеней. Суставно-мышечное чувство и вибрационная чувствительность снижены в дистальных отделах конечностей. Координаторные пробы выполняет хуже левой ногой из-за пареза. В позе Ромберга неустойчива с закрытыми глазами.

Когнитивное обследование: выявляются умеренно выраженные модально-неспецифические нарушения в виде как нарушений запоминания, так и повышенной тормозимости следа памяти интерференцией (на всех уровнях семантической организации), введение стратегии запоминания и под-

сказок при воспроизведении частично нормализует память. В тесте на запоминание и воспроизведение 12 слов непосредственное воспроизведение $2 + 6 = 8$ слов, отсроченное воспроизведение $2 + 6 = 8$ слов. Характер нарушений памяти на момент осмотра преимущественно «динамический». В пробе на динамический праксис – ошибки по типу упрощения, в графомоторной пробе – перманентные perseverации. Конструктивный праксис нарушен в умеренной степени. Легкая регуляторная диспраксия. Существенных нарушений гнозиса нет. Выявляется умеренное снижение беглости речи (в тесте литеальных ассоциаций называет 12 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций – 10). Номинативная функция речи не нарушена. Мышление нарушено в умеренной степени в результате инактивности и инертности интеллектуальных процессов, отмечается некоторая замедленность когнитивных процессов, повышенная истощаемость. В серийном счете – сложности перехода через десятки с возможностью самокоррекции. Тест слежения, часть В – 2 мин 45 сек, единичные ошибки дизрегуляторного характера. Краткая шкала оценки психического статуса – 25 баллов (-3 балла за ориентировку, -1 – за серийный счет, -2 – за память), Шкала лобной дисфункции – 16 баллов, тест рисования часов – 7 баллов.

Заключение: Выявленные симптомы можно рассматривать в рамках синдрома умеренных когнитивных расстройств. Преобладают нарушения нейродинамически-дизрегуляторного характера, наиболее вероятно связанные с подкорково-лобной дисфункцией на фоне сосудистой мозговой недостаточности.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования: общий анализ крови и мочи без изменений. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня глюкозы крови до 8,4 ммоль/л. Анализ цереброспинальной жидкости: белок 0,42 г/л, цитоз 4 кл/мл, глюкоза 4,8 ммоль/л. Рентгенография органов грудной клетки – без патологии. ЭКГ – ритм синусовый, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей – без патологии. Электронейромиография (ЭНМГ): аксональный характер поражения нервов конечностей, более выраженный в ногах. Игольчатая электромиография (ЭМГ): полученные данные свидетельствуют о наличии генерализованного денервационно-реиннервационного процесса, в четырехглавой мышце слева отдельные фибрилляции. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения поджелудочной железы, печени. Осмотр окулиста: ангиопатия сетчатки. Соматосенсорные вызванные потенциалы: поражение быстропроводящих волокон с рук (значительное) и с ног (грубое). Уровень, вероятно, периферический. МРТ головы: боковые желудочки обычной формы, симметричны, расширены, картина начального атрофического процесса височных, лобных и теменных долей головного мозга, лейкоареоз. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника не выявила существенных изменений в исследуемой области.

Таким образом, на основании жалоб пациента, клинической картины, данных неврологического осмотра и данных дополнительных методов обследования пациентке диагностированы двухсторонняя невропатия лицевых

нервов, левосторонняя пояснично-крестцовая радикулоплексопатия (проксимальная асимметричная диабетическая амиотрофия), дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия, автономная полиневропатия, синдром умеренных когнитивных расстройств.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом случае у пациентки на фоне длительно существующего СД и артериальной гипертензии развились неврологические осложнения в виде повреждения периферической и центральной нервной системы. Понимание патогенетических механизмов этих осложнений позволит выбрать наиболее оптимальную тактику ведения пациентки, замедлить прогрессирование и уменьшить количество принимаемых лекарственных препаратов.

По данным различных исследований повреждение периферической нервной системы при СД наблюдается у 26–50% пациентов и напрямую зависит от длительности заболевания [4, 5]. Наиболее часто у пациентов развивается дистальная симметричная сенсорно-моторная диабетическая полиневропатия, в основе которой лежит аксональная дегенерация со вторичной сегментарной демиелинизацией. В первую очередь повреждаются дистальные отделы длинных миелиновых и немиелинизированных сенсорных аксонов с относительным сохранением моторных аксонов (полиневропатия, зависящая от длины нервов). В клинической картине преобладают симметричные чувствительные расстройства, снижаются сухожильные рефлексы. На поздних стадиях заболевания формируются слабость мышц и развитие трофических язв. Дистальная симметричная диабетическая полиневропатия морфологически не отличается от других метаболических невропатий, однако при ней уже на ранних стадиях заболевания дополнительно наблюдается микроангиопатия, и степень повреждения микроциркуляторных сосудов соответствует тяжести клинических проявлений полиневропатии [6, 7]. Основными причинами развития поражения периферических нервов при СД являются метаболические нарушения, связанные с гипергликемией, накоплением продуктов гликирования, сорбитола, запуском каскада оксидативного стресса, и изменения в сосудах микроциркуляторного русла, приводящие к эндоневральной гипоксии. По современным представлениям метаболические и сосудистые нарушения при СД обусловлены в первую очередь оксидантным стрессом [6–8]. Митохондриальная патология, возникающая из-за действия свободного радикала супероксида, активирует регенеративные полимеразы, реагирующие на деструкцию митохондриальной ДНК. Это блокирует нормальную утилизацию глюкозы и запускает основные механизмы, определяющие патологию нервных и эндотелиальных клеток [6–9].

Из черепно-мозговых нервов наиболее часто повреждаются глазодвигательные и лицевые нервы. Пациенты с диабетической офтальмопарезом обычно имеют одностороннюю боль, птоз и диплопию с сохранением функции зрачка. Лицевая мононевропатия (паралич Белла) встречается чаще у больных СД, чем в популяции населе-

ния. Двухстороннее поражение лицевых нервов при СД возникает крайне редко [10].

У нашей пациентки боли в поясничной области, с иррадиацией по передней поверхности бедра изначально были ошибочно расценены как проявления «остеохондроза». Назначенные лекарственные препараты не принесли эффект, вызвали гастроэнтерологические осложнения, снизили приверженность пациентки к лечению и привели к более быстрому прогрессированию диабетической амиотрофии и других неврологических осложнений СД. Дизиммунная патология в настоящее время рассматривается как наиболее вероятная причина диабетической амиотрофии (пояснично-крестцовой диабетической плексорадикулопатии) – повреждение нервов и корешков в результате несистемного васкулита [11]. Дебютирует плексорадикулопатия с острого болевого синдрома, как правило, асимметричного характера, наиболее часто выраженного в поясничной области, ягодицах, передней поверхности бедра, голени. Сопровождается слабостью в проксимальных отделах ног, возможно сочетание с вегетативной недостаточностью и потерей веса. Прогрессирование происходит в течение нескольких месяцев и сопровождается частичным выздоровлением у большинства больных. Возможно присоединение слабости и развитие болевого синдрома во второй конечности, появление слабости в дистальных отделах ног [11]. Вегетативные симптомы представлены ортостатической гипотензией, недержанием мочи, запорами, диарей, тахикардией и нарушением половой функции.

Диагноз «диабетическая амиотрофия» формируется на основании вышеописанной клинической картины у пациентов с установленным или недавно диагностированным СД. Отмечено, что у таких пациентов отсутствуют признаки повреждения органов-мишеней, такие как ретинопатия и нефропатия, а диабетическая амиотрофия диагностируется как первый симптом СД. Лабораторная диагностика (общий анализ крови, коагулограмма, СОЭ, глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин) и дополнительные методы исследования, в частности ЭНМГ, игольчатая ЭМГ и нейровизуализация сплетения, необходимы для исключения другой патологии. При исследовании ликвора отмечается незначительное повышение белка (от 44 до 214 mg/dl). При ЭНМГ наблюдается дегенерация аксонов, вовлечение пояснично-крестцовых корешков, пояснично-крестцового сплетения и периферических нервов; характерно снижение амплитуды мышечных и сенсорных потенциалов действия, при легком снижении скорости проведения возбуждения [11].

Дифференциальный диагноз проводится с вертеброгенной корешковой симптоматикой, компрессией пояснично-крестцового сплетения объемным образованием, ишемией мышц бедра вследствие ангиопатии на фоне тяжелого течения СД. Для ишемии мышц бедра вследствие ангиопатии, возникающей при тяжелом СД, характерна несколько иная клиническая картина в виде острой боли мышечного характера, отека бедра. При этом часто поражается четырехглавая мышца, отводящие мышцы и двуглавая мышца бедра. По данным ЭМГ обнаруживается мышечный уровень поражения, типично повышение креатинфосфокиназы [11].

Повреждение головного мозга, которое проявляется сосудистыми когнитивными расстройствами, также объясняется повреждением мелких пенетрирующих артерий головного мозга в виде липогигалиноза и атероматоза на фоне СД и артериальной гипертензии. В результате повреждения пенетрирующих артерий возникает диффузное изменение вещества головного мозга вокруг боковых желудочков – лейкоареоз. Ведущими в клинической картине являются умеренные когнитивные расстройства, на более поздних стадиях – псевдобульбарный синдром, апраксия ходьбы, амиостатический синдром. В целом ряде исследований показана роль метаболических нарушений в формировании когнитивного синдрома у больных СД, что трактуется как диабетическая энцефалопатия [8].

Таким образом, в генезе повреждения центральной и периферической нервной системы у пациентов с сахарным диабетом лежат дисметаболические и сосудистые нарушения. Принципы ведения пациентов с неврологическими осложнениями СД основаны на знаниях этиологии и патогенеза патологии. В первую очередь необходимо ведение пациентов эндокринологами для коррекции сахароснижающей терапии, диетотерапии и нормализации уровня глюкозы. Эндокринологам важно помнить, что у пациентов с имеющимися когнитивными расстройствами, снижением зрения нельзя полностью ориентироваться на данные самоконтроля глюкозы. Необходимо в первую очередь выбирать лекарственные препараты, которые имеют низкий риск гипогликемии, назначение инсулина таким пациентам должно быть тщательно обдуманным решением. Роль гликемического контроля в профилактике диабетической полиневропатии и сосудистых нарушений, а также в замедлении прогрессирования имеющихся расстройств установлена для пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, но не у пациентов с СД 2-го типа [12, 13].

Коррекция сосудистых факторов риска у пациентов среднего и старшего возраста (нормализация артериального давления, липидов, изменение образа жизни, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки) могут замедлить или остановить прогрессирование неврологических осложнений СД [14]. Применение антитромботической терапии у пациентов с шунтированием, заболеваниями периферических сосудов и ИБС может снизить риск повторных инфарктов миокарда, инсультов и сосудистую смерть у пациентов с СД [15]. Двойная антитромбоцитарная терапия целесообразна на срок до одного года после острого коронарного синдрома [14, 15]. Каждые пять лет у лиц моложе 40 лет и ежегодно у лиц старше 40 лет должны оцениваться дислипидемические нарушения. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны быть назначены статины даже при нормальных значениях липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [14, 16].

Ключевая роль оксидативного стресса в развитии диабетических невропатий предполагает, что к основным препаратам лечения относятся антиоксиданты. Наиболее распространенным липофильным антиоксидантом считается альфа-липоевая (тиоктовая) кислота [17–20], которая влияет на основные механизмы развития диабетической невропатии: улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает

оксидантный стресс, улучшает состояние сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели состояния периферических нервов [18, 19]. Существует много торговых вариантов альфа-липоевой кислоты как немецкого, так и отечественного производства. Наиболее широко в России и во всем мире используется для лечения больных СД препарат альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты Берлитион.

Начинают лечение с 14–15 инфузий 600 мг Берлитиона, затем в течении 2 мес. рекомендуют прием 600 мг Берлитиона в таблетках с приемом один раз в день утром за 40 мин до завтрака, т. к. прием с едой или после нее значительно уменьшает биодоступность препарата. Дозы выше 600 мг в день ограничивались увеличением нежелательных явлений (тошнота, рвота и головокружение) без повышения эффективности [8, 20].

При наличии болевого синдрома в результате развития полиневропатии, пояснично-крестцовой диабетической плексорадикулопатии важно раннее и эффективное обезболивание. В первые дни при наличии выраженной нейропатической боли возможно применение анальгетиков для быстрого купирования боли. Для достижения стойкого эффекта применяются антиконвульсанты и/или антидепрессанты. Нашей пациентке не была назначена эффективная противоболевая терапия, назначение НПВС осложнилось желудочно-кишечными расстройствами, что привело к отказу от всех принимаемых лекарственных средств.

Помимо необходимой лекарственной терапии, пациенты должны находиться под постоянным врачебным контролем для оценки уровня глюкозы, сердечно-сосудистой деятельности, выявления ранних осложнений СД. При каждом осмотре необходимо измерять пульс в покое и после физической нагрузки для выявления диабетической автономной невропатии. Фиксированный пульс указывает на наличие кардиальной автономной невропатии, которая

может приводить к «безболевым» инфарктам миокарда. Следует регулярно проводить осмотр стоп, оценивать болевую и вибрационную чувствительность. Назначение новых лекарственных препаратов должно быть тщательно обдуманным решением, регулярно должны пересматриваться все принимаемые пациентом препараты, отменены все незначительные препараты. При правильной тактике ведения, нормализации уровня глюкозы, коррекции сосудистых факторов риска, применении Берлитиона развитие осложнений может быть отложено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов старшего возраста наиболее часто наблюдается сочетание СД и артериальной гипертензии, коррекция этих состояний требует регулярного приема нескольких лекарственных препаратов. С целью уменьшения количества принимаемых лекарственных средств на каждом визите пациента врачу необходимо регулярно пересматривать все принимаемые лекарства, отменять незначительные и тщательно обдумывать назначение новых. Важен мультидисциплинарный подход – ведение пациента эндокринологом, кардиологом и неврологом для коррекции уровня глюкозы и артериального давления, подбора терапии, обсуждения немедикаментозных методов лечения и раннего выявления возможных осложнений. Понимание этиологии и патогенеза основных неврологических осложнений СД позволит оптимизировать лекарственную терапию. Ведущая роль дисметаболических и сосудистых нарушений в генезе повреждения периферической и центральной нервной системы предполагает коррекцию сосудистых факторов риска, нормализацию глюкозы, применение антиоксидантов.

Поступила / Received 11.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2020
Принята в печать / Accepted 20.10.2020

Список литературы / References

- 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.
- Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., Allen L.A., Chan M., Desai A.S. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294–e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691.
- Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1–E25. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817–824. doi: 10.1212/wnl.43.4.817.
- Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J.M. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220–2224. doi: 10.2337/dc11-1108.
- Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., Walker D., Rajbhandari S.M., Siddique I. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(3):578–585. doi: 10.1007/s00125-004-1663-5.
- Pfützner A., Forst T., Engelbach M., Margin T., Goitom K., Löbig M. et al. The influence of isolated small nerve fibre dysfunction on microvascular control in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18(6):489–494. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00524.x.
- Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия. В: Аметов А.С. (ред.). *Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2018. Т. 9.
- Strokov I.A., Zakharov V.V., Strokov K.I. Diabetic encephalopathy. In: Ametov A. (ed.). *Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. Vol. 9. (In Russ.)
- Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44:1973–1988. doi: 10.1007/s001250100001.
- Brown M.R., Dyck P.J., McClearn G.E., Sima A.A., Powell H.C., Porte D. Jr. Central and peripheral nervous system complications. *Diabetes*. 1982;31(Suppl. 1 Pt. 2):65–70. doi: 10.2337/diab.31.1.s65.
- Dyck P.J., Windebank A.J. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002;25(4):477–491. doi: 10.1002/mus.10080.
- Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31–38. doi: 10.2337/dc13-2114.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S111–S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.

16. De Boer I.H., Bakris G., Cannon C.P. Individualizing Blood Pressure Targets for People With Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. *JAMA*. 2018;319(13):1319–1320. doi: 10.1001/jama.2018.0642.
17. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365–2370. doi: 10.2337/dc06-1216.
18. Строчков И.А., Ахметжанова Л.Т., Солоха О.А. Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой кислоты. *Трудный пациент*. 2010;8(3):13–18. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-lecheniya-diabeticheskoy-polinevropatii-tabletirovannoy-formoy-alfa-lipoevoy-kisloty>.
19. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R., Reljanovic M., Lobisch M., Schütte K. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16(12):1040–1043. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x.
20. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770–776. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.
21. Strokov I.A., Ahmetzhanova L.T., Solokha O.A. The effectiveness of the treatment of diabetic polyneuropathy with the tablet form of alpha-lipoic acid. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2010;8(3):13–18. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-lecheniya-diabeticheskoy-polinevropatii-tabletirovannoy-formoy-alfa-lipoevoy-kisloty>.

Информация об авторах:

Косивцова Ольга Владимировна, к.м.н., врач-невролог, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; e-mail: o.kosivtsova@gmail.com

Чуприна Елена Николаевна, заместитель главного врача, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 105064, Россия, Москва, ул. Казакова, д. 17а; e-mail: elena.chuprina75@mail.ru

Строчков Игорь Алексеевич, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; e-mail: strigoral@mail.ru

Платов Максим Павлович, заведующий неврологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 105064, Россия, Москва, ул. Казакова, д. 17а; e-mail: docpm@yandex.ru

Кочетов Сергей Алексеевич, к.м.н., заведующий терапевтическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 105064, Россия, Москва, ул. Казакова, д. 17а; e-mail: polio1@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Kosivtsova, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: o.kosivtsova@gmail.com

Elena N. Chuprina, Deputy Chief Medical Officer, State Budgetary Institution of Health Care "City Polyclinic №46 of the Moscow Healthcare Department"; 17a, Kazakova St., Moscow, 105064, Russia; e-mail: elena.chuprina75@mail.ru

Igor A. Strokov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: strigoral@mail.ru

Maksim P. Platov, head of the Department of Neurology, State Budgetary Institution of Health Care "City Polyclinic №46 of the Moscow Healthcare Department"; 17a, Kazakova St., Moscow, 105064, Russia; e-mail: docpm@yandex.ru

Sergey A. Kochetov, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Therapeutic Unit, State Budgetary Institution of Health Care "City Polyclinic №46 of the Moscow Healthcare Department"; 17a, Kazakova St., Moscow, 105064, Russia; e-mail: polio1@yandex.ru

Принципы диагностики и лечения острой боли в шее

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

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме

В соответствии с современными представлениями боль подразделяется на невропатическую и неспецифическую (ноцицептивную). Нередко болевой синдром носит смешанный характер, объединяя в себе черты обоих вариантов, каждый из которых требует отдельного подхода в лечении. Главной задачей терапии боли является эффективное и быстрое ее купирование при относительной безопасности назначаемого лечения. Сообщение посвящено разбору клинического случая терапии боли смешанного характера, остро развившейся у пациентки в шейном отделе позвоночника в результате воздействия неадекватной физической нагрузки, приведшей к повреждению межпозвонкового диска, и осложнившейся шейной радикулопатией. Самостоятельное лечение, проводимое пациенткой, которое включало в себя в т. ч. нестероидные противовоспалительные препараты, не привело к желаемому результату из-за неадекватности и отсутствия системности терапии. С целью постановки клинического диагноза были использованы как физикальные, так и параклинические методы исследования, позволившие верифицировать причину возникновения боли в шее и характер развившихся осложнений. В целях быстрого купирования болевого синдрома была использована ступенчатая схема терапии декскетопрофеном, что привело к желаемому эффекту в течение 5 дней (снижение интенсивности боли более чем на 50% от первоначального уровня). Для продолжения лечения использовался НПВП с селективным воздействием на ЦОГ-2. Также в комплексную терапию по показаниям входили препараты следующих групп: ингибитор протонной помпы, миорелаксант, антиконвульсант, комбинированный препарат витаминов группы В, препарат тиоктовой кислоты, комбинированный препарат из группы медленно действующих симптоматических средств и немедикаментозные методы (когнитивно-поведенческая терапия, мягкотканевые техники мануальной терапии, лечебная гимнастика). Адекватность проведенной терапии была подтверждена купированием болевого синдрома и регрессом неврологической симптоматики при отсутствии нежелательных явлений. Данный клинический случай иллюстрирует возможности успешной консервативной терапии боли смешанного характера в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: шея, позвоночник, боль, грыжа, межпозвонковый диск, радикулопатия, диагностика, терапия, декскетопрофен

Для цитирования: Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н. Принципы диагностики и лечения острой боли в шее. *Медицинский совет*. 2020;(19):121–126. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-121-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute neck pain: principles of diagnosis and treatment

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

Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

In accordance with modern concepts, pain is divided into neuropathic and nonspecific (nociceptive). Often the pain syndrome is of a mixed nature, combining the features of both options, each of which requires a separate approach to treatment. The main task of pain therapy is its effective and rapid relief with the relative safety of the prescribed treatment. The message is devoted to the analysis of a clinical case of treatment of pain of a mixed nature, acutely developed in a patient in the cervical spine as a result of inadequate physical activity, which led to damage to the intervertebral disc and complicated cervical radiculopathy. Self-treatment performed by the patient, which included, among other things, NSAIDs, did not lead to the desired result due to the inadequacy and lack of systemic therapy. In order to establish a clinical diagnosis, both physical and paraclinical research methods were used, which made it possible to verify the cause of neck pain and the nature of the complications that developed. In order to quickly relieve the pain syndrome, a stepwise scheme of therapy with dexketoprofen was used, which led to the desired effect within 5 days (a decrease in pain intensity by more than 50% from the initial level). To continue treatment, NSAIDs with a selective effect on COX-2 were used. Also, according to the indications, the complex therapy included drugs of the following groups: proton pump inhibitor, muscle relaxant, anticonvulsant, combined preparation of B vitamins, thioctic acid preparation, combined preparation from the group of slow-acting symptomatic agents and non-drug methods (cognitive-behavioral therapy, soft tissue manual therapy techniques, Exercise therapy). The adequacy of the therapy was confirmed by relief of pain syndrome and regression of neurological symptoms in the absence of adverse events. This clinical case illustrates the possibilities of successful conservative treatment of mixed pain in an outpatient setting.

Keywords: neck, spine, pain, hernia, intervertebral disc, radiculopathy, diagnosis, therapy, dexketoprofen

For citation: Khaibullina D.Kh., Maksimov Yu.N. Acute neck pain: principles of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-121-126.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в шее имеет широкое распространение и является частым поводом для обращения за медицинской помощью. По данным Рабочей группы по изучению боли в шее (Task Force on Neck Pain), распространенность ее в популяции достигает 60%, а одномоментная распространенность («боль в шее сегодня») – 30% [1]. Мужчины в возрасте до 60 лет болеют реже, чем женщины [2–4]. По продолжительности выделяют острую и хроническую боль. Острая (продолжительностью до 12 нед.) чаще встречается в молодом возрасте, хроническая боль (более 12 нед.) преобладает у лиц пожилого возраста, что связано с инволюционными изменениями в структурах осевого скелета.

Клиническая картина зависит от вовлеченных в патологический процесс структур шейного отдела позвоночника (ШОП). При поражении фасеточных суставов, мышц, межпозвонковых дисков боль носит неспецифический характер, а при вовлечении в конфликт невралгических структур приобретает черты невропатической. Также боль может быть локальной или иррадиировать в соседние регионы. Болевой синдром в шее, сопровождающийся иррадиацией в регион головы, носит название «цервикокраниалгия», или «цервикогенная головная боль», и в основном встречается при локализации патологического процесса на уровне позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) C₀-C_{IV} [5, 6]. При поражении ниже-шейных ПДС C_{IV}-Th₁ зоной иррадиации становится преимущественно пояс свободных верхних конечностей, и заболевание носит название «цервикобрахиальный синдром», или «цервикобрахиалгия». Помимо боли, которая в клинической картине занимает первое место, может наблюдаться ограничение объема движений в ШОП, гипертонус мышц шеи и плечевого пояса, а при заинтересованности шейных спинномозговых корешков – соответствующая неврологическая симптоматика в форме чувствительных, двигательных и рефлекторных нарушений. У пациентов, обратившихся к врачу с жалобами на боли в шее с иррадиацией в руку, объективные неврологические нарушения были выявлены в 11,9–43% случаев [7, 8].

Статистическая классификация боли в шее осуществляется по МКБ-Х, где для этого предусмотрены следующие коды:

- M50.0 – Поражение межпозвоночного диска шейного отдела с миелопатией (G99.2).
- M 50.1 – Поражение межпозвоночного диска шейного отдела с радикулопатией.
- M50.2 – Смещение межпозвоночного диска шейного отдела другого типа.
- M50.3 – Другая дегенерация межпозвоночного диска шейного отдела.
- M50.4 – Другие поражения межпозвоночного диска шейного отдела.
- M50.5 – Поражение межпозвоночного диска шейного отдела неуточненное.
- M53.1 – Шейно-плечевой синдром.
- M54.1 – Радикулопатия.
- M54.2 – Цервикалгия.

Предлагаемый клинический случай может служить иллюстрацией характерного течения цервикобрахиалгии, осложненной радикулопатией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 42 лет, менеджер по продажам в фирме, обратилась к врачу с жалобами на боли в шейном отделе позвоночника с иррадиацией в правую руку. Из анамнеза следовало, что заболевание развилось остро 3 нед. тому назад при неудачной попытке выполнить стойку на голове, когда пациентка занималась фитнесом дома, находясь на режиме самоизоляции. Со слов пациентки, фитнесом, в т. ч. йогой, она занимается на протяжении 2 лет и неоднократно выполняла стойку на голове, что иногда приводило к появлению дискомфорта или незначительной боли в области шеи, которые купировались в течение 1–3 дней самостоятельно или после применения наружных раздражающих препаратов и сухого тепла. Неудачу, постигшую ее в этот раз, связывает с недостаточно тщательно проведенной разминкой, скользким покрытием пола в квартире и некоторым увеличением массы тела за последние 1,5 мес., что объясняет изменением в условиях работы (вынуждена работать дома на удаленном режиме). Боль в шее появилась после того, как пациентка, выполняя стойку на голове, поскользнулась, потеряла равновесие, завалилась на бок и упала на спину. В момент возникновения боль локализовалась в области ниже-шейного отдела позвоночника, носила ноющий характер, степень ее выраженности ретроспективно оценивалась пациенткой на 3–4 балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), и в целом клиническая картина не отличалась от ранее перенесенных эпизодов. Ограничений при выполнении движений шеей пациентка не отмечала. Произошедший с ней случай самостоятельно расценила как растяжение мышц шеи, для лечения которого она привычно использовала мазь с согревающим эффектом и сухое тепло в виде теплого шарфа. После применения указанных средств наступило некоторое облегчение. Ночью пациентка проснулась от усилившейся боли, которая распространилась на всю шею, надплечья и межлопаточную область. Боль усиливалась при попытке движений шеей, которые также были значительно ограничены. После перорального приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), имеющихся в домашней аптечке, интенсивность боли уменьшилась, что позволило пациентке вновь уснуть. В последующие дни она продолжала применять согревающую мазь и тепловые процедуры, отметив, что ношение шарфа создавало иллюзию улучшения, а после горячего душа боли усиливались, что вновь приводило к необходимости приема НПВП. Также боль усиливалась в ночное время. Спустя 4–5 дней боль в межлопаточной области и надплечьях уменьшилась, вновь локализовавшись в ниже-шейном отделе позвоночника. Объем движений в целом несколько увеличился, при этом сохранялось выраженное ограничение поворота головы вправо и разгибания, попытка которых вызывала усиление боли. Примерно в это же время пациентка стала отмечать появление ощущения ползания мурашек и оне-

мения в области мизинца и прилежащей части безымянного пальца, которые первоначально носили преходящий характер, а затем стали постоянными и распространились вверх до локтя. Через некоторое время (5–6 дней) после появления чувствительных нарушений к ним присоединилась боль, локализованная в этой же области, а также появились затруднения при движении мизинца.

Данные объективного осмотра

При проведении физикального исследования у пациентки были выявлены следующие изменения. Болевой синдром на момент осмотра пациенткой оценивался на 6 баллов по ВАШ. Пациентка правильного астенического телосложения, несколько повышенного питания. Нарушение статики в регионе шеи в виде вынужденного положения: флексия – латерофлексия – ротация влево. Ограничение объема движений в ШОП в направлении экстензии, латерофлексии и ротации вправо. Пальпаторно выявлялась болезненность остистых отростков и межпозвонковых суставов на уровне шейно-грудного перехода. При исследовании мышечной системы диагностировано укорочение грудино-ключично-сосцевидных, лестничных, субокципитальных, поднимающей лопатку, нисходящей порции трапецевидной мышцы. Были выявлены положительные тесты: Спурлинга, перкуSSIONный, компрессии межпозвонковых отверстий, максимальной компрессии межпозвонковых отверстий, компрессионный Джексона, дистракции шейного отдела позвоночника и проба Вальсальвы. При проведении неврологического осмотра обращало на себя внимание наличие гипестезии в зоне дерматомы C₈ справа, гипорефлексии с трехглавой мышцы плеча справа, снижение силы в сгибателях IV и V пальцев и мышцах гипотенара правой кисти до 3 баллов.

С целью уточнения характера боли был использован «Диагностический опросник невропатической боли DN4», результаты которого – 6 баллов позволили предположить наличие у пациентки невропатической боли.

По результатам анализа жалоб, анамнеза и данных объективного осмотра был выставлен предварительный диагноз «Цервикобрахиалгия. Грыжа межпозвонкового диска C_{VII}-Th_I. Радикулопатия C₈ справа в форме пареза легкой степени в мышцах гипотенара и сгибателях пальцев правой кисти. Мышечно-тонический синдром в мыш-

Важно!

На этапах сбора анамнеза и физикального исследования необходимо исключить или выявить симптомы, характерные для системного заболевания или жизнеугрожающей патологии («красные флажки») [9].

- СЕРЬЕЗНАЯ ТРАВМА.
- ПРИЗНАКИ СЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА (выраженное локальное воспаление, отек, локальная гипертермия) и/или системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, немотивированное снижение массы тела, повышение СОЭ и/или уровня СРБ).
- ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В АНАМНЕЗЕ.
- ЛЮБЫЕ СИМПТОМЫ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О НАЛИЧИИ СИСТЕМНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (ревматического, гематологического, воспалительных заболеваний кишечника и т. д.).
- НАЛИЧИЕ ОЧАГОВОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ (признаки радикулопатии при боли в спине) или двигательного дефекта.
- НАЛИЧИЕ ПРИЗНАКОВ ПСИХИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА (включая злоупотребление психоактивными веществами)

цах шеи». Учитывая присутствие «красного флажка» – наличие очаговых неврологических проявлений (признаки радикулопатии и двигательного дефекта), с целью уточнения диагноза пациентке было назначено проведение МРТ шейного отдела позвоночника и электромиография (ЭМГ) верхних конечностей.

Данные параклинических методов исследований

1. МРТ шейного отдела позвоночника. Заключение: «Выпрямление шейного физиологического лордоза. Нестабильность ПДС C_{IV}-C_{VI}. МР-признаки умеренно выраженных дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела в виде спондилоартроза, унковертебрального артроза, спондилеза. Протрузии межпозвонковых дисков C_{IV}-C_{VI}. Фораминальная грыжа межпозвонкового диска C_{VII}-Th_I размером до 3,5 мм, распространяющаяся в межпозвонковое отверстие справа с компрессией нервного корешка».
2. ЭМГ верхних конечностей, признаки острого денервационного процесса в корешке C₈ справа.

По результатам анализа данных параклинических методов, дополнивших результаты физикального исследования, был выставлен клинический диагноз «Цервико-

Важно!

Симптомы поражения шейных корешков

Диск	Нервный корешок	Дерматом	Изменения рефлекса	Мышца-индикатор
CIV-CV	C5	Боковая поверхность плеча	С двуглавой мышцы плеча	Дельтовидная
CV-CVI	C6	Большой палец, часть указательного пальца	С двуглавой мышцы плеча, карпорадиальный	Двуглавая Плечелучевая
CVI-CVII	C7	Указательный и средний пальцы, часть безымянного пальца	С трехглавой мышцы плеча	Трехглавая Мышцы тенара
CVII-ThI	C8	Мизинец, часть безымянного пальца	С трехглавой мышцы плеча	Мышцы гипотенара Сгибатели пальцев Межкостные

брахиалгия. Грыжа межпозвонкового диска C_{VII}-Th_I. Радикулопатия C₈ справа в форме пареза легкой степени в мышцах гипотенара и сгибателях пальцев правой кисти. Мышечно-тонический синдром в мышцах шеи. Нарушение статики в виде выпрямления физиологического лордоза. Нестабильность шейного отдела позвоночника».

Лечение

На основании клинического диагноза было назначено адекватное состоянию пациентки лечение, включавшее в себя: НПВП, ингибитор протонной помпы, миорелаксант, антиконвульсант, комбинированный препарат витаминов группы В, препарат тиоктовой кислоты, комбинированный препарат группы медленно действующих симптоматических средств (МДСС), немедикаментозную терапию (когнитивно-поведенческая терапия, мягкотканевые техники мануальной терапии).

ОБСУЖДЕНИЕ

НПВП на сегодняшний день являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов и входят в стандарт лечения как ноцицептивной, так и невропатической боли. Выбор НПВП регламентируется Российскими клиническими рекомендациями по рациональному применению НПВП с учетом коморбидного фона пациента и рисками развития побочных эффектов [10]. Согласно современ-

ным взглядам, НПВП назначаются по показаниям в минимальной эффективной дозировке, наиболее коротким курсом, позволяющим достичь желаемого терапевтического эффекта. Учитывая степень выраженности болевого синдрома у пациентки, с целью достижения быстрого анальгетического эффекта из многочисленных представителей данного класса препаратов предпочтение было отдано Дексалгину. Дексалгин® («Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ», Германия) является оригинальным препаратом, представляющим собой продукт инновационных биотехнологий, соединивший водорастворимую соль правовращающего энантиомера кетопрофена (со степенью чистоты 99,9%) с трометамолом. В отличие от кетопрофена Дексалгин® содержит только правовращающий энантиомер кетопрофена, что позволяет исключить воздействие на пациента терапевтически неактивного и имеющего более высокий риск гастроэнтеральных осложнений левовращающего изомера. Данный факт чрезвычайно важен, т. к. создает преимущества использования препарата Дексалгин® с точки зрения безопасности [11–13]. Декскетопрофен относится к неселективным НПВП группы арилпропионовой кислоты, обладает выраженным анальгетическим эффектом с относительно коротким периодом полувыведения. Соль трометамола обеспечивает быстрое растворение, всасывание и достижение пика эффективной концентрации в крови по сравнению с кетопрофеном [14–16]. Анальгетический эффект, таким

Важно!

Тесты, используемые для выявления патологии шейного отдела позвоночника

Тест	Методика проведения	Оценка результата
Спурлинга	Врач просит пациента произвести разгибание в ШОП и одновременно ротировать голову в сторону боли. После этого врач производит руками давление на голову больного в вертикальном направлении	Возникновение или усиление боли в области плеча свидетельствует о шейной радикулопатии
Перкуссионный	Голова пациента слегка согнута. Врач с помощью неврологического молоточка выполняет перкуссию по остистым отросткам	Появление локальной боли в области пораженного позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) с иррадиацией по корешку указывает на патологию межпозвонкового диска
Компрессии межпозвонковых отверстий	Сидящему пациенту с шеей, находящейся в нейтральном положении, проводится осевая компрессия на голову и ШОП	Появление или усиление сегментарной или корешковой симптоматики указывает на патологию межпозвонковых дисков, корешков или межпозвонковых отверстий. Диффузная боль указывает на патологию связочного аппарата или межпозвонковых суставов
Максимальной компрессии межпозвонковых отверстий	Пациент активно поворачивает голову в сторону, одновременно слегка разгибая шею	Данное движение уменьшает межпозвонковые пространства, что ведет к компрессии корешка. Усиление иррадиации боли свидетельствует о компрессии корешка. Локальное усиление боли говорит о патологии межпозвонковых суставов
Компрессионный Джексона	Пациент находится в положении сидя. Врач, стоя позади пациента и положив руки на его голову, осуществляет боковой наклон ее в одну и другую сторону поочередно. В момент максимального наклона врач усиливает давление на голову пациента по оси позвоночника	Появление корешковой симптоматики на гомолатеральной к наклону стороне указывает на процесс, сужающий межпозвонковые отверстия. Местная ограниченная боль на гетеролатеральной стороне – укорочение мышц шеи
Дистракции шейного отдела позвоночника	Пациент находится в положении сидя. Врач, взяв голову пациента за нижнюю челюсть и затылок, осуществляет вытяжение вверх по оси позвоночника	Уменьшение болевых ощущений свидетельствует в пользу корешкового синдрома, усиление боли говорит о функциональных нарушениях
Проба Вальсальвы	Пациент, взяв в рот большой палец кисти, пытается во время форсированного выдоха вытолкнуть палец из ротовой полости	Усиление болевого синдрома, если он связан с патологическими изменениями, суживающими просвет спинномозгового канала

Важно!

1. При отсутствии у пациента признаков потенциально опасных заболеваний («красные флажки») дополнительные исследования не назначаются, а лечение пациента осуществляется в соответствии с рекомендациями междисциплинарного консенсуса по лечению неспецифической скелетно-мышечной боли [9].
2. Если в процессе физикального исследования у пациента выявляются признаки невропатической боли, необходимо проведение нейровизуализационного исследования (МРТ или МСКТ в зависимости от наличия противопоказаний) и нейрофизиологического исследования (электронейромиографии – ЭНМГ). При назначении нейрофизиологических исследований необходимо учитывать временной фактор, т. е. время от начала развития клинических проявлений радикулопатии до момента проведения исследования должно составлять не менее 2–3 нед., что требуется для формирования характерных изменений

образом, наступает через короткий промежуток времени от момента введения препарата и сохраняется в течение 4–6 ч, что делает целесообразным применение Дексалгина для быстрого купирования болевого синдрома интенсивностью более 4 баллов по ВАШ [17]. Наличие трех фармакологических форм препарата: раствора для внутривенного и внутримышечного введения, таблеток и гранул для приготовления раствора, принимаемого внутрь, позволяет использовать его в различных клинических ситуациях. Рекомендуется ступенчатая схема применения Дексалгина. Терапия начинается с использования инъекционной формы внутримышечно в дозировке 2 мл (50 мг) 3 раза в день на протяжении 2 дней. С 3-го дня переходят на пероральный прием (таблетированная форма или гранулы, растворимые в воде) в дозе 25 мг от 1 до 3 раз в день в зависимости от необходимости. Курс лечения, согласно инструкции производителя, не должен превышать 5 дней. Строгое соблюдение инструкции в отношении дозировки и длительности применения препарата позволяет достичь баланса между хорошим анальгетическим эффектом и относительной безопасностью. Именно такая схема применения Дексалгина была использована в лечении болевого синдрома у нашей пациентки, что привело к снижению боли по ВАШ до 3 баллов к исходу 5-го дня терапии. Для продолжения борьбы с болью в дальнейшем использовался НПВП с селективным воздействием на ЦОГ-2 в минимальной эффективной дозировке на протяжении 7 дней, что привело к желаемому терапевтическому эффекту в виде снижения боли до уровня, не превышающего 1 балла по ВАШ. Прием миорелаксанта был также завершен на 12-й день терапии в связи с нормализацией мышечного тонуса. Быстрое и эффективное снижение боли позволило начать постепенную отмену антиконвульсанта. В дальнейшем пациентка продолжила прием препарата тиоктовой кислоты и комбинированного препарата витаминов группы В до 1 мес., а комбинированного препарата МДСС – до 3 мес., что соответствовало рекомендациям по их при-

менению. Чувствительные и двигательные расстройства полностью регрессировали к концу 3-й нед. лечения. С целью устранения имеющегося мышечного дисбаланса в регионе шеи и пояса верхних конечностей пациентке были рекомендованы занятия лечебной физической культурой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае пациентке с острой дискогенной радикулярной болью на уровне шейного отдела позвоночника с целью купирования болевого синдрома был назначен и применен декскетопрофен (Дексалгин®) в виде ступенчатой схемы. В начале терапии использовалась инъекционная форма препарата внутримышечно в дозировке 2,0 мл (50 мг) 3 раза в день на протяжении 2 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием. Общий курс лечения Дексалгином составил 5 дней, в течение которых болевой синдром регрессировал с 6 до 3 баллов по ВАШ, что было расценено как хороший ответ на проводимую терапию. Для дальнейшей борьбы с болью использовался НПВП из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2. С целью снижения риска гастроэнтеральных осложнений с 1-го дня применения НПВП был назначен препарат из группы ингибиторов протонной помпы. Одновременно по клиническим показаниям проводилась медикаментозная терапия препаратами из группы миорелаксантов, антиконвульсантов, тиоктовой кислоты, витаминов группы В, МДСС. Также были использованы немедикаментозные методы лечения. Адекватная комплексная терапия позволила в короткие сроки купировать болевой синдром и устранить чувствительные и двигательные нарушения. Нежелательных явлений в процессе лечения у пациентки не наблюдалось. В дальнейшем для пациентки была разработана индивидуальная программа ЛФК для устранения мышечного дисбаланса и предотвращения рецидивирования.

Анализ клинического случая позволил сделать следующие выводы.

1. Применение декскетопрофена в лечении боли смешанного характера, включающей в себя как невропатический, так и ноцицептивный компонент, что часто наблюдается в клинической практике, является обоснованным.
2. Хороший анальгезирующий эффект достигается при ступенчатой схеме применения декскетопрофена (Дексалгин®).
3. Строгое следование рекомендациям по дозировке и длительности применения Дексалгина сводит к минимуму риск развития нежелательных явлений.
4. Комплексная терапия боли должна учитывать все имеющиеся у пациента симптомы.
5. Соблюдение принципов комплексного подхода и преемственности в назначении медикаментозных и немедикаментозных методов повышает результативность лечения и улучшает качество жизни пациента.

Поступила / Received 04.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2020
Принята в печать / Accepted 10.10.2020

- Haldeman S., Carroll L., Cassidy J.D., Schubert J., Nygren A. The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Eur Spine J.* 2008;17(Suppl. 1):5–7. doi: 10.1007/s00586-008-0619-8.
- Borenstein D.G., Wesel S.W., Boden S.D. (eds.). *Low back and neck pain: comprehensive diagnosis and management*. 3rd ed. Saunders; 2004. 944 p. doi: 10.1016/B978-0-7216-9277-7.X5001-6.
- Чечет Е.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с болью в шее. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):4–8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-4-8.
- Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):783–792. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
- 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.
- Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Губеев Б.Э. Цервикокраниалгия: множество причин, одна проблема. *РМЖ*. 2019;(9):4–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoyn_sindrom/Cervikokranialgiya_mnoghestvo_prichin_odna_problema/.
- Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукushкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4(58):5–41. doi: 10.25731/RASP.2018.04.025.
- Табеева Г.Р. Боль в шее: клинический анализ причин и приоритетов терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):69–75. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-69-75.
- 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.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- De la Lastra C.A., Nieto A., Motilva V., Martin M.J., Herrerias J.M., Cabre F., Mauleón D. Intestinal toxicity of ketoprofen trometamol vs its enantiomers in rat. Role of oxidative stress. *Inflamm Res.* 2000;49(11):627–632. doi: 10.1007/s000110050640.
- Jamali F., Brocks D.R. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet.* 1990;19(3):197–217. doi: 10.2165/00003088-199019030-00004.
- Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dextketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;31(8):533–540. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.
- Barbanoj M.J., Antonijoo R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 2001;940(4):245–262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.
- Hanna M., Moon J.Y. A review of dextketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(2):189–202. doi: 10.1080/03007995.2018.1457016.
- Gaskell H., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen or dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.
- Шавловская О.А. Оценка эффективности терапевтического действия препарата Дексалгин (декскетопрофен трометамол) в лечении дорсопатии. *Неврология. Ревматология. Приложение к журналу Consilium medicum*. 2012;14(2):66–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20176150>.

References

- Haldeman S., Carroll L., Cassidy J.D., Schubert J., Nygren A. The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Eur Spine J.* 2008;17(Suppl. 1):5–7. doi: 10.1007/s00586-008-0619-8.
- Borenstein D.G., Wesel S.W., Boden S.D. (eds.). *Low back and neck pain: comprehensive diagnosis and management*. 3rd ed. Saunders; 2004. 944 p. doi: 10.1016/B978-0-7216-9277-7.X5001-6.
- Chechet E.A., Parfenov V.A. Management of patients with neck pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):4–8. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-4-8.
- Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):783–792. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
- 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.
- Devlikamova F.I., Khaybullina D.Kh., Maximov Yu.N., Gubeyev B.E. Cervicocranialgia: a multitude of reasons, but only one issue. *RMZH = RMJ*. 2019;(9):4–10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoyn_sindrom/Cervikokranialgiya_mnoghestvo_prichin_odna_problema/.
- Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2018;4(58):5–41. (In Russ.) doi: 10.25731/RASP.2018.04.025.
- Tabeeva G.R. Neck pain: a clinical analysis of causes and therapy priorities. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):69–75. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-69-75.
- 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.
- Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- De la Lastra C.A., Nieto A., Motilva V., Martin M.J., Herrerias J.M., Cabre F., Mauleón D. Intestinal toxicity of ketoprofen trometamol vs its enantiomers in rat. Role of oxidative stress. *Inflamm Res.* 2000;49(11):627–632. doi: 10.1007/s000110050640.
- Jamali F., Brocks D.R. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet.* 1990;19(3):197–217. doi: 10.2165/00003088-199019030-00004.
- Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dextketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;31(8):533–540. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.
- Barbanoj M.J., Antonijoo R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 2001;940(4):245–262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.
- Hanna M., Moon J.Y. A review of dextketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(2):189–202. doi: 10.1080/03007995.2018.1457016.
- Gaskell H., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen or dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.
- Shavlovskaya O.A. Evaluation of the effectiveness of the therapeutic action of the drug Dexalgin dextketoprofen trometamol in the treatment of dorsopathy. *Neurologiya. Revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium medicum = Neurologiya Revmatologiya Suppl. Consilium medicum*. 2012;14(2):66–70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20176150>.

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

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 Continuing 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, 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 Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: yuri_maximov@mail.ru