



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 2

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

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,

Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,

Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,

Янина Шаповалова, 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 Туполева, 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-sovnet.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 26 февраля 2021 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:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№2	Неврология/ревматология	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№3	Акушерство и гинекология	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№4	Терапия	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№5	Гастроэнтерология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	
№6	Оториноларингология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	
№7	Эндокринология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	
№8	«Дерматология/косметология»	31.05.2021
	Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	
№9	Онкология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№10	Неврология/ревматология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№11	Педиатрия	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№12	Поликлиника	31.07.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№13	Акушерство и гинекология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№14	Кардиология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	
№15	Гастроэнтерология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	
№16	Пульмонология	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	
№17	Педиатрия	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№18	Оториноларингология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	
№19	Неврология/ревматология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№20	Онкология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№21	Поликлиника	30.12.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

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

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Lead editors: Ksenia Kirillova,
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko,
Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsleser

Address of the founder and editorial office:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

www.remedium.ru

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

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

Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.
Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on February 26, 2021.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

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

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021



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 им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

Мишушкин 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*)

Русakov 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*)

Синапальников 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; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member 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*)

D.N. Andreev, Cand. of Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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. Vazel, 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., Sverzhzhevskiy 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., 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. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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., 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, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (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 Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 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. Voyno-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.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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
Цереброваскулярные заболевания	
Г.Н. Бельская Коррекция вестибуло-атактических расстройств при хронической ишемии мозга	8
Терапия боли	
В.А. Парфенов, И.А. Ламкова Кинезитерапия при хронической неспецифической поясничной боли: обсуждение на основе клинического наблюдения	14
Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов, Ф.И. Девликамова Хроническая скелетно-мышечная боль в практике невролога	22
Головная боль и головокружение	
В.А. Парфенов Вестибулярный нейронит	31
Л.М. Антоненко Лекарственные и нелекарственные методы лечения головокружения	39
Когнитивные нарушения	
Д.А. Гришина, А.Б. Локшина Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств	45
Нервно-психические расстройства	
А.Н. Пучкова, М.Г. Полуэктов Сон как биологический ритм: клинические аспекты	56
Нейродегенеративные заболевания	
Н.В. Титова, А.А. Портупеев Практические аспекты назначения противопаркинсонических препаратов. Место амантадинов в лечении болезни Паркинсона	63
Ревматология	
Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, Г.М. Тарасова, М.М. Баранова Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности	76
Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях	86
Практика	
В.А. Головачева, Г.Р. Табеева Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния	94
М.А. Чердак, Э.А. Мхитарян Цереброваскулярное заболевание у больного сенильного возраста (клиническое наблюдение)	103
Н.В. Ващенко, А.И. Кожев, Ю.Э. Азимова Нарушения сна при мигрени	111
Диссертант	
М.М. Баранова, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные данные)	122



Content

News, discoveries and events 7

- G.N. Belskaya**
 Vestibulo-atactic disorders correction in chronic brain ischemia 8

Pain therapy

- V.A. Parfenov, I.A. Lamkova**
 Effects of kinesitherapy on chronic non-specific low back pain: discussion based on clinical observations 14

- D.Kh. Khaibullina, Yu.N. Maksimov, F.I. Devlikamova**
 Chronic musculoskeletal pain in neurological practice 22

Headache and dizziness

- V.A. Parfenov**
 Vestibular neuronitis 31

- L.M. Antonenko**
 Drug and non-drug treatments of vertigo 39

Cognitive impairment

- D.A. Grishina, A.B. Lokshina**
 Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments 45

Neuropsychiatric disorders

- A.N. Puchkova, M.G. Poluektov**
 Sleep as a biological rhythm: clinical aspects 56

Neurodegenerative diseases

- N.V. Titova, A.A. Portupuev**
 Practical aspects of prescribing antiparkinsonian drugs. The place of amantadines in the management of Parkinson's disease 63

Rheumatology

- B.S. Belov, N.V. Muravyeva, G.M. Tarasova, M.M. Baranova**
 Use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases: safety issues 76

- Yu.S. Filatova, I.N. Solovoyov**
 Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting 86

Practice

- V.A. Golovacheva, G.R. Tabeeva**
 Neurotic disorder, headache, and stress: experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs 94

- M.A. Cherdak, E.A. Mkhitarian**
 Cerebrovascular disease in senile patient (clinical case) 103

- Ni.V. Vashchenko, A.I. Kozhev, Ju.E. Azimova**
 Sleep disorders in migraine 111

Dissertant

- M.M. Baranova, N.V. Muravyeva, B.S. Belov**
 The frequency and structure of comorbid infections in patients with spondyloarthritis (preliminary own data) 122

doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-8-12

Оригинальная статья / Original article

Коррекция вестибуло-атактических расстройств при хронической ишемии мозга

Г.Н. Бельская, ORCID: 0000-0001-9831-8970, e-mail: belskaya@neurology.ru

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

Резюме

Введение. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) является одной из наиболее распространенных причин возникновения вестибуло-атактических и когнитивных расстройств в пожилом возрасте.

Целью проведенного нами исследования явилось изучение эффективности препарата Винпотропил в комплексной терапии больных с вестибуло-атактическими расстройствами при ХИМ.

Материалы и методы. В открытое наблюдательное сравнительное рандомизированное исследование включены 60 пациентов: 24 мужчины и 36 женщин в возрасте от 40 до 72 лет (средний возраст – $52,8 \pm 7,7$ года) с ХИМ. Причиной развития заболевания явились атеросклероз сосудов головного мозга (16 чел.), гипертоническая болезнь (11 чел.) и их сочетание (33 чел.). На фоне базовой терапии (антигипертензивная, гиполипидемическая терапия – по показаниям) в течение 2 мес. пациенты 1-й группы (30 чел.) принимали бетагистин 24 мг х 2 раза в день; 2-й группы (30 чел.) – Винпотропил 1 капс. х 3 раза в день в сочетании с препаратом Бетагистин Канон 24 мг х 2 раза в день.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного лечения было отмечено уменьшение выраженности головокружения от $2,9 \pm 0,3$ балла в начале исследования до $2,1 \pm 0,3$ (1-я группа) и $1,4 \pm 0,4$ баллов (2-я группа) через 2 мес. наблюдения ($p < 0,05$). Средний балл по МоСА-тесту составил в начале лечения $27,3 \pm 0,8$, а к его окончанию достоверно вырос у пациентов обеих групп, составив $28,7 \pm 0,6$ и $29,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение Винпотропила в дополнение к Бетагистину Канон позволило достичь более выраженных результатов терапии.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, вестибуло-атактические расстройства, головокружение, когнитивные нарушения, Винпотропил

Для цитирования: Бельская Г.Н. Коррекция вестибуло-атактических расстройств при хронической ишемии мозга. *Медицинский совет.* 2021;(2):8–12. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-8-12.

Конфликт интересов: материал подготовлен при поддержке компании ЗАО «Канонфарма продакшн». Это никак не повлияло на результаты исследования и мнение автора.

Vestibulo-atactic disorders correction in chronic brain ischemia

Galina N. Belskaya, ORCID: 0000-0001-9831-8970, e-mail: belskaya@neurology.ru

Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367

Abstract

Introduction. Chronic brain ischemia (CBI) is one of the most common causes of vestibulo-atactic disorders and cognitive impairment in the elderly.

Objective. To investigate the effectiveness of Vinpotropil we trail in the treatment of patients with CBI.

Materials and methods. The open-label, comparative, randomized study included 60 patients, 24 men and 36 women, aged 40 to 72 years (mean age – 52.8 ± 7.7 years), with CBI. The cause of the disease was atherosclerosis of the cerebral vessels (16 people), hypertension (11 people) and their combination (33 people). During 2 months together with a basic therapy (antihypertensive, hypolipidemic therapy – as indicated) patients of group 1 (30 people) had been taken betagistine 24 mg x 2 r/day; group 2 (30 people) – Vinpotropil 1 caps x 3 r/day in combination with Betagistin Canon 24 mg x 2 r/day.

Results and discussion. As a result of the treatment, there was a decrease in the severity of vertigo from 2.9 ± 0.3 points at the beginning of the study, to 2.1 ± 0.3 (group 1) and 1.4 ± 0.4 points (group 2), $p < 0.05$. The average score on the MoCA test was 27.3 ± 0.8 at the beginning of treatment, and by its end significantly increased in patients of both groups, amounting to 28.7 ± 0.6 and 29.2 ± 0.5 ($p < 0.05$).

Conclusion. The data obtained indicate that the administration of Vinpotropil in addition to Betahistine Canon allowed to achieve more pronounced results of therapy.

Keywords: chronic brain ischemia, CBI, vestibulo-atactic disorders, vertigo, cognitive impairment, Vinpotropil

For citation: Belskaya G.N. Vestibulo-atactic disorders correction in chronic brain ischemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(2):8–12. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-8-12.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Canonpharma Production CJSC. It has not affected the results of the study and author's opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярная патология является не только одной из наиболее значимых медицинских, но и серьезной социальной, экономической проблемой [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики, число зарегистрированных больных с цереброваскулярными болезнями (ЦВБ) в России на конец 2018 г. составило 7209,5 тыс. человек [2]. При этом на долю хронической ишемии головного мозга отводится до 75% от всех цереброваскулярных заболеваний [3]. Учитывая прогрессирующее старение населения, проблема диагностики и оказания медицинской помощи этой категории больных останется актуальной и в будущем [4].

Основными клиническими проявлениями, побуждающими пациентов с ХИМ обращаться за медицинской помощью, являются головная боль, головокружение и когнитивные нарушения, имеющие тенденцию к прогрессированию [4, 5].

Когнитивные расстройства выявляются у 70% пожилых пациентов на амбулаторном приеме у невролога, причем в 25% они оцениваются как выраженные [5]. По данным ряда зарубежных исследователей, цереброваскулярные когнитивные нарушения выявляются у 5–22% лиц пожилого возраста [6, 7]. В России насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами ЦВБ с исходом в сосудистую деменцию [8].

Головокружение как следствие вестибулярной дисфункции является практически перманентным симптомом в клинической картине ХИМ [9–12].

Возникновение вестибуло-атактического синдрома при ХИМ связано со снижением кровотока в вертебрально-базиллярной системе, микроциркуляторными расстройствами в стволовых структурах мозга [9, 13, 14], которые весьма чувствительны к ишемии и гипоксии. В зависимости от характера течения ХИМ, относительно стабильного или сопровождающегося повторяющимися эпизодами дизгемии, происходит медленное либо ускоренное усугубление гипоперфузии головного мозга. Это приводит к истощению механизмов компенсации, дефициту энергетического обеспечения головного мозга, что, в свою очередь, вызывает развитие морфофункциональных изменений [15, 16].

Поскольку ХИМ является сложным поликомпонентным, многофакторным процессом, тактика лечения пациентов должна быть направлена на модификацию этиологических факторов риска ЦВБ (антигипертензивные, гиполипидемические препараты), воздействие на различные звенья патофизиологического ишемического каскада, активизацию процессов нейропластичности (дезагрегантные, нейропротективные препараты, антиоксиданты, антигипоксантами) [1, 16].

Целесообразно отдавать предпочтение комбинированным препаратам с полимодальным действием [1], а также учитывать синергизм различных лекарственных средств для достижения максимального терапевтического эффекта при минимальных дозировках, что, безусловно, благоприятно влияет на повышение комплаентности пациентов к назначенной терапии [17].

В связи с этим использование отечественного препарата Винпотропил является весьма оправданным, т. к. он состоит из комбинации хорошо зарекомендовавших себя компонентов, применяемых как в сочетании, так и раздельно на протяжении многих лет: винпоцетина и пирацетама. Проведенные клинические исследования, подтвержденные в последующем многолетним опытом практического раздельного применения этих препаратов, свидетельствуют об их безусловной эффективности и безопасности при ХИМ [18–21]. В настоящее время продолжается накопление опыта применения Винпотропила в неврологической практике, в литературе освещены вопросы благоприятного влияния препарата на когнитивные функции [22–27].

Наряду с этим следует отметить, что в последнее время изучаются возможности медикаментозной стимуляции вестибулярной компенсации с помощью пирацетама [28] и бетагистина [19, 29]. Доказано, что бетагистин – эффективный вертиголитик, действующий на гистаминовые H1- и H3-рецепторы внутреннего уха и вестибулярных ядер ствола мозга, улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, нормализует давление эндолимфы в структурах внутреннего уха, увеличивает кровоток в базиллярных артериях, нормализует нейрональную трансмиссию, оказывает выраженный центральный эффект [10, 19]. В отношении пирацетама есть лишь единичные работы [10, 28] о его способности стимулировать вестибулярную компенсацию, воздействуя на ядра глазодвигательных и вестибулярных черепных нервов в стволе головного мозга, а следовательно, регулировать центральные механизмы поддержания равновесия.

Целью проведенного нами исследования явилось изучение эффективности Винпотропила в комплексной терапии больных с вестибуло-атактическими расстройствами при ХИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое наблюдательное сравнительное исследование с использованием метода случайной выборки включены 60 пациентов: 24 мужчины и 36 женщин в возрасте от 40 до 72 лет (средний возраст – $52,8 \pm 7,7$ года), с ХИМ (I67.8 по МКБ-10). Причиной развития заболевания явились атеросклероз сосудов головного мозга (16 чел.), гипертоническая болезнь (11 чел.) и их сочетание (33 чел.).

Диагноз «ХИМ» устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) [30] и общепринятыми критериями [31], включающими клинические данные и характерные изменения, выявленные при дополнительных методах исследования: компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий.

Критериями невключения в исследование служили: острая цереброваскулярная и оториноларингологическая патологии, декомпенсация соматических заболеваний, наличие онкологической патологии, интоксикаций различного генеза.

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, клинической характеристике заболевания. Все они получали базисную терапию фоновых сосудистых заболеваний, проводившуюся в соответствии с федеральными порядками оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную терапию – по показаниям). Кроме того, пациенты 1-й группы (30 чел.) принимали бетагистин 24 мг х 2 р/д – 2 мес.; 2-й группы (30 чел.) – Винпотропил® (5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) 1 капс. х 3 р/д в сочетании с бетагистином (Бетагистин Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) 24 мг х 2 р/д – 2 мес. У всех пациентов оценивали динамику неврологического статуса, когнитивный статус и степень выраженности головокружения до начала лечения и по завершении 2 мес. наблюдения.

Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) – одной из широко используемых психометрических методик [32, 33].

Степень выраженности головокружения оценивали по 5-балльной шкале: 0 баллов – нет головокружения; 1 – головокружение имеется, но не лишает повседневной активности; 2 – головокружение нарушает повседневную активность, но не ограничивает свободу передвижения; 3 – головокружение ограничивает свободу передвижения, но больной может самостоятельно передвигаться без посторонней помощи и опоры; 4 – из-за выраженного головокружения больной не может передвигаться по комнате без посторонней помощи или опоры, вынужден преимущественно лежать [9, 10].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

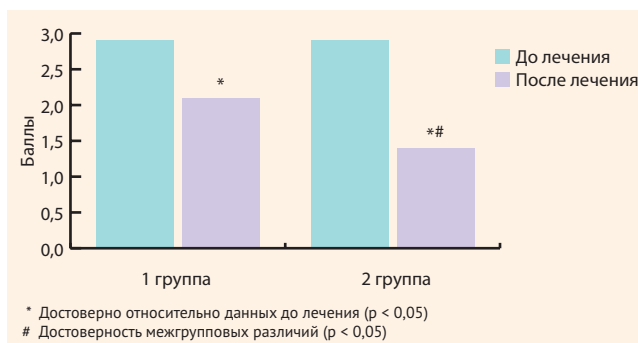
РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 60 пациентов полностью завершили исследование. Из нежелательных явлений у 1 человека 1-й группы отмечался легкий дискомфорт в эпигастральной области на протяжении 2 суток, не потребовавший отмены препаратов и дополнительного вмешательства, у 2 человек 2-й группы отмечалось нарушение засыпания, в связи с чем вечерняя доза препарата Винпотропил была перенесена на более раннее время.

Анализ результатов, полученных в ходе исследования, продемонстрировал положительную динамику как субъективных проявлений, так и психометрических данных. Уже к окончанию 1-го мес. терапии 53 (88%) пациента отметили улучшение самочувствия, а к окончанию курса терапии их число возросло до 100%. Пациенты отметили уменьшение частоты и интенсивности головной боли, головокружения, ощущения неустойчивости, пошатывания, боязни упасть. Выраженность головокружения в начале исследования в группах была практически равной, составляя $2,9 \pm 0,3$ и $2,9 \pm 0,4$ балла соответственно. К моменту завершения терапии его степень значительно

уменьшилась в обеих группах, однако лучшие результаты были получены у пациентов, принимавших сочетание препаратов Бетагистин Канон и Винпотропил (1-я группа – $2,1 \pm 0,3$; 2-я группа – $1,4 \pm 0,4$ балла, *рис.*). При этом различия показателей, характеризующих как внутригрупповую динамику, так и межгрупповые различия, к окончанию лечения достигли уровня достоверности ($p < 0,05$).

● **Рисунок.** Показатели выраженности головокружения
● **Figure.** Vertigo severity scale scores



Наблюдаемые нами пациенты отметили и субъективное улучшение когнитивных функций, хотя в начале лечения у большинства из них мы не выявили существенного когнитивного снижения. Так, средний балл по шкале MoCA в начале лечения у больных 1-й и 2-й групп составил $27,3 \pm 0,8$ и $27,4 \pm 0,5$ соответственно, а к его окончанию достоверно вырос у пациентов обеих групп, составив $28,7 \pm 0,6$ и $29,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). В ходе исследования были отмечены увеличение объема оперативной, слухоречевой памяти, скорости реакции и способности к концентрации внимания, улучшение зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение Винпотропила в дополнение к Бетагистину Канон позволило достичь более выраженных результатов терапии.

Положительное влияние Винпотропила на когнитивные функции, а также его вертиголитический эффект, вероятно, объясняется многогранностью его влияния на различные патогенетические звенья при ХИМ. Так, препарат снижает агрегацию тромбоцитов и повышенную вязкость крови; увеличивает эластичность эритроцитов и блокирует утилизацию эритроцитами аденозина; способствует повышению отдачи эритроцитами кислорода, увеличивает церебральный кровоток; снижает резистентность сосудов головного мозга без существенного изменения показателей системного кровообращения. Кроме того, он повышает энергетический обмен клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий и устойчивость нейронов к гипоксии, обладает антиоксидантным, нейрометаболическим и нейропротективным действием, улучшая взаимосвязи между лобными отделами головного мозга, подкорковыми структурами.

Таким образом, он оказывает многокомпонентное фармакологическое действие: ноотропное, антиагрегационное, антигипоксическое, сосудорасширяющее, улучшающее мозговое кровообращение [22–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение Винпопрола в терапевтический комплекс больным ХИМ позволило, наряду с

улучшением когнитивного статуса, добиться более эффективной коррекции вестибуло-атактического синдрома. Полученные данные позволяют рекомендовать его использование в комплексном лечении больных с ХИМ, в т. ч. для коррекции вестибулярной дисфункции сосудистого генеза.



Поступила / Received 23.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 09.02.2021
Принята в печать / Accepted 10.02.2021

Список литературы

- Танашян М.М., Лагода О.В., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Хроническая ишемия мозга у пациентов с миелопролиферативной патологией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;(3):21–25. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_30683031_43420083.pdf.
- Шаповал И.Н., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н. и др. (ред.). *Здравоохранение в России*. 2019. Ч. 2. М.: Росстат; 2019. 170 с. Режим доступа: <https://resursor.ru/statisticheskij-sbornik-zdravoohranenie-v-rossii-2019-polnaya-versiya/zdorovye-naseleniya-vzroslye>.
- Мусхаджиева А.Ш., Евзельман М.А. Хроническая ишемия головного мозга. *Молодой ученый*. 2018;(27):54–58. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/213/51990/>.
- Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю., Рачин А.П. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии. *РМЖ*. 2015;(12):694–698. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_ishemiya_golovnogogo_mozga_ot_pravilnoy_dagnostiki_k_adekvatnoy_terapii/.
- Локшина А.Б., Захаров В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24–28. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28.
- Erkinjuntti T., Gauthier S. The Concept of Vascular Cognitive Impairment. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:79–85. doi: 10.1159/000197886.
- Gauthier S., Touchon J. Subclassification of Mild Cognitive Impairment in Research and in Clinical Practice. In: Gauthier S., Scheltens P., Cummings J. (eds) *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. London: Martin Dunitz; 2004:61–69.
- Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.). *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с.
- Давыдова Т.А., Густов А.В., Антипенко Е.А., Паршина Е.В. Применение танакана в комплексном лечении вестибуло-атактического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(4):85–86. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/4/031997-72982011417>.
- Парфенов В.А., Замерград М.В. Головокружение в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 2005;10(1):4–11.
- Brandt T.A. Chameleon among the Episodic Vertigo Syndromes: 'Migrainous Vertigo' or 'Vestibular Migraine'. *Cephalalgia*. 2004;24(2):81–82. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00663.x.
- Лиленко С.В. Диагностика и терапия острых кохлеовестибулярных расстройств сосудистого генеза. *Российская оториноларингология*. 2008;6:184–188. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565062>.
- Степанченко А.В. Особенности клинических проявлений недостаточности мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне. *РМЖ*. 2004;(22):1244–1255. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/nevrologiya/Osobennosti_klinicheskikh_proyavleniy_nedostatochnosti_mozgovogo_krovoobrascheniya_v_vertebralnobazillyarnom_bassejnye.
- Топчий Н.В., Кузенкова Н.Н., Денисова Н.В. Междисциплинарный подход к лечению пациентов с цереброваскулярными расстройствами в условиях общей врачебной практики. *Медицинский совет*. 2017;(15):122–127. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-122-127.
- Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Фрис Я.Е. Возможности использования комбинированной терапии у больных с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):33–37. doi: 10.17116/jnevro201811808133.
- Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в современной неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):72–75. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/8/downloads/ru/031997-72982010814>.
- Данилов Д.С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008;(1):13–20. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2008/komplaens_v_medsitine_i_metody_ego_optimizatsii_klinicheskie_psikholicheskie_i_pskhoterapevticheskie/.
- Абдураимова С.К., Захаров В.В., Кабаева А.Р. Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;(4):116–122. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-116-122.
- Косицкова О.В., Замерград М.В. Головокружение в неврологической практике (общие вопросы диагностики и лечения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):48–51. doi: 10.14412/2074-2711-2012-361.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С., Бодрова Т.В. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;(1):49–54. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_28342381_69243447.pdf.
- Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):33–38. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/downloads/ru/031997-7298201456>.
- Захаров В.В., Локшина А.Б., Стаховская Л.В., Тимирбаева С.Л., Лагода О.В. Опыт применения комбинированного препарата винпопрола на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(9):76–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9547390>.
- Иванова Н.Е., Панунцев В.С. Опыт применения винпопрола при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(1):73–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9947650>.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Применение винпопрола при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11):13–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597011>.
- Алунбаев Р.А. Клинические эффекты препарата «Винпопрола» при дисциркуляторной энцефалопатии (хронической ишемии мозга). *Практическая медицина*. 2013;(Anp):197–200. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9193/>.
- Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Морозова Ю.А. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Поликлиника*. 2017;(2):73–78. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702\(2\)/73.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/73.pdf).
- Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Больной с хронической цереброваскулярной патологией на амбулаторном приеме. *Поликлиника*. 2018;(3):59–64. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201803\(3\)/59-64.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201803(3)/59-64.pdf).
- Fernandes C.M., Samuel J. The Use of Piracetam in Vertigo. *S Afr Med J*. 1985;68(11):806–808. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4071329/>.
- Mira E., Guidetti G., Ghilardi L., Fattori B., Malannino N., Maiolino L. et al. Betahistine Dihydrochloride in the Treatment of Peripheral Vestibular Vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(2):73–77. doi: 10.1007/s00405-002-0524-4.
- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985;85(9):1281–1288.
- Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012;(3):40–45. Режим доступа: http://nr-2.ru/wp-content/uploads/levin_2012.pdf.
- Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;(4):218–230. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230.
- Lorentz W.J., Scanlan J.M., Borson S. Brief Screening Tests for Dementia. *Can J Psych*. 2002;47(8):723–733. doi: 10.1177/070674370204700803.

References

1. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A. Chronic cerebral ischemia in patients with myeloproliferative disorders. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2017;(3):21–25. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_30683031_43420083.pdf.
2. Shapoval I.N., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N. et al. (eds.). *Healthcare in Russia. 2019. Part 2.* Moscow: Rosstat; 2019. 170 p. (In Russ.) Available at: <https://resursor.ru/statisticheskij-sbornik-zdravooxraneniye-v-rossii-2019-polnaya-versiya-zdorovye-naseleniya-vzroslye>.
3. Muskhadhieva A.S., Evzelman M.A. Chronic Cerebral Ischemia. *Young Scientist.* 2018;(27):54–58. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/213/51990>.
4. Vygovskaya S.N., Nuvakhova M.B., Doroginina A.Yu., Rachin A.P. Chronic Brain Ischemia-From Correct Diagnosis to Adequate Therapy. *RMZH = RMJ.* 2015;(12):694–698. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_ishemiya_golovnogo_mozga_ot_pravilnoy_diagnostiki_k_adekvatnoy_terapii/.
5. Lokshina A.B., Zakharov V.V. Practical Algorithms for Management of Patients with Chronic Cerebral Ischemia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(19):24–28. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28.
6. Erkinjuntti T., Gauthier S. The Concept of Vascular Cognitive Impairment. *Front Neurol Neurosci.* 2009;24:79–85. doi: 10.1159/000197886.
7. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of Mild Cognitive Impairment in Research and in Clinical Practice. In: Gauthier S., Scheltens P., Cummings J. (eds.). *Alzheimer's Disease and Related Disorders.* London: Martin Dunitz; 2004:61–69.
8. Suslina Z.A., Piradov M.A. (eds.). *Stroke: Diagnosis, Treatment, Prevention.* Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p. (In Russ.).
9. Davydova T.A., Gustov A.V., Antipenko E.A., Parshina E.V. The Use of Tanakan in the Treatment of Vestibular-Ataxic Syndrome in Patients with Chronic Cerebral Ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011;111(4):85–86. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/4/031997-72982011417>.
10. Parfenov V.A., Zamergrad M.V. Vertigo in neurological practice. *Neurological Journal.* 2005;10(1):4–11. (In Russ.).
11. Brandt T. A Chameleon among the Episodic Vertigo Syndromes: 'Migrainous Vertigo' or 'Vestibular Migraine'. *Cephalalgia.* 2004;24(2):81–82. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00663.x.
12. Lilenko S.V. Diagnostics and Therapy of Acute Cochleovestibular Disorders of Vascular Genesis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian otorhinolaryngology.* 2008;6:184–188. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565062>.
13. Stepanchenko A.V. Features of Clinical Manifestations of Cerebral Circulatory Insufficiency in the Vertebral-Basilar Basin. *RMZH = RMJ.* 2004;(22):1244–1255. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/nevrologiya/Osobenosti_klinicheskikh_proyavleniy_nedostatochnosti_mozgovogo_krovoobrascheniya_v_vertebralnobazillyarnom_bassejne.
14. Topchiy N.V., Kuzenkova N.N., Denisova N.V. Multidisciplinary Approach to the Treatment of Patients with Vascular Disorders in a General Medical Practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(15):122–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-122-127.
15. Bogolepova A.N., Burd S.G., Fris Ya.E. The Possibility of Using Combination Therapy in Patients with Chronic Cerebral Ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(8):33–37. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201811808133.
16. Bogolepova A.N., Chukanova E.I. Problem of Neuroplasticity in Neurology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(8):72–75. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/8/downloads/ru/031997-72982010814>.
17. Danilov D.S. Compliance in Medicine and Methods of Its Optimization (Clinical, Psychological and Psychotherapeutic Aspects). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2008;(1):13–20. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2008/komplaens_v_medsine_i_metody_ego_optimizatsii_klinicheskie_psikhologicheskie_i_psikhoterapevtiches.
18. Abduraimova S.K., Zakharov V.V., Kabaeva A.R. Cognitive, Emotional, and Behavioral Disorders in Hypertensive Patients. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;(4):116–122. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-116-122.
19. Kosivtsova O.V., Zamergrad M.V. Vertigo in Neurological Practice (General Issues of Diagnosis and Treatment). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(1):48–51. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2012-361.
20. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Yakovlev E.V., Butakova Yu.S., Bodrova T.V. Effects of Vinpocetine on Dizziness and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Plasma Level in Patients with Cerebrovascular Disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2016;(1):49–54. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_28342381_69243447.pdf.
21. Putlina M.V., Baranova O.A. Results of the multicenter clinical and epidemiological observation program "GLOBUS" (determination of the prevalence of vertigo and evaluation of treatment regimens at the outpatient level). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(5):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/downloads/ru/031997-7298201456>.
22. Zakharov V.V., Lokshina A.B., Stakhovskaya L.V., Timirbaeva S.L. The Use of the Combined Drug Vinpocetine at Early Stages of Cerebrovascular Insufficiency. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;107(9):76–78. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9547390>.
23. Ivanova N.E., Panuntsev B.C. Experience with the Use of Vinpocetine in Chronic Brain Ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2008;108(1):73–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9947650>.
24. Yakhno N.N., Zakharov V.V. Vinpocetine in the Treatment of Dyscirculatory Encephalopathy with Cognitive Impairment without Dementia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(11):13–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597011>.
25. Altunbaev R.A. Clinical Effects of the Drug "Vinpocetine" in Dyscirculatory Encephalopathy (Chronic Brain Ischemia). *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2013;(Apr):197–200. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9193/>.
26. Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Morozova Yu.A. Possibilities of Combined Therapy of Patients with Chronic Disorders of the Cerebral Circulation. *Poliklinika = Polyclinic.* 2017;(2):73–78. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702\(2\)/73.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/73.pdf).
27. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Umarova Kh.Ya. A Patient with Chronic Cerebrovascular Pathology at an Outpatient Appointment. *Polyclinic.* 2018;(3):59–64. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/201803/59-64.pdf>.
28. Fernandes C.M., Samuel J. The Use of Piracetam in Vertigo. *S Afr Med J.* 1985;68(11):806–808. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4071329/>.
29. Mira E., Guidetti G., Ghilardi L., Fattori B., Malannino N., Maiolino L. et al. Betahistine Dihydrochloride in the Treatment of Peripheral Vestibular Vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003;260(2):73–77. doi: 10.1007/s00405-002-0524-4.
30. Schmidt E.V. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1985;85(9):1281–1288. (In Russ.).
31. Levin O.S. Dyscirculatory Encephalopathy: Anachronism or Clinical Reality? *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology.* 2012;(3):40–45. (In Russ.) Available at: http://nr-2.ru/wp-content/uploads/levin_2012.pdf.
32. Solovyova A.P., Goryachev D.V., Arkhipov V.V. Criteria for assessment of cognitive impairment in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2018;(4):218–230. (In Russ.) doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230.
33. Lorentz W.J., Scanlan J.M., Borson S. Brief Screening Tests for Dementia. *Can J Psych.* 2002;47(8):723–733. doi: 10.1177/070674370204700803.

Информация об авторе:

Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая многопрофильным клинико-диагностическим центром, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: belskaya@neurology.ru

Information about the author:

Galina N. Belskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Multipurpose Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: belskaya@neurology.ru

Кинезитерапия при хронической неспецифической поясничной боли: обсуждение на основе клинического наблюдения

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

И.А. Ламкова, ORCID: 0000-0003-0392-9037, e-mail: d.irina77@mail.ru

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

Резюме

При хронической неспецифической поясничной боли (ХНПБ) эффективен комплексный подход, который должен включать кинезитерапию (лечебную гимнастику). К сожалению, в нашей стране кинезитерапия не всегда используется при ХНПБ, часто применяются неэффективные методы терапии. Представлено наблюдение пациентки 55 лет, которая страдала ХНПБ. При магнитно-резонансной томографии поясничного отдела позвоночника были выявлены протрузии до 4 мм на уровне L4–L5, L5–S1 сегментов, которые были расценены как причина боли в спине. Пациентке по месту жительства были назначены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и мази, рекомендовано ограничение физических нагрузок, что не имело существенно положительного эффекта. В специализированном неврологическом центре при мануальном обследовании у пациентки были выявлены признаки поражения правого крестцово-подвздошного сочленения (КПС), а при лечебно-диагностической блокаде (с анестетиками и кортикостероидами) правого КПС отмечен почти полный временный регресс боли. Пациентке были разъяснены причины боли, роль поражения КПС, длительной гиподинамии и статических нагрузок как причины ХНПБ, безопасность и эффективность кинезитерапии. В качестве НПВС использовался мелоксикам (Мовалис®) по 15 мг/сут. С пациенткой проводились упражнения на активацию ягодичных мышц, прямых мышц живота, укрепление задней поверхности бедра, снятие напряжения с квадратных мышц поясницы, расслабление мышц сгибателей бедра. Были отработаны техники контроля нейтрального положения позвоночника и паттерна ходьбы. В течение 10 дней боль полностью прошла, функциональные расстройства по шкале Освестри уменьшились с 34% до 10%. В течение последующих 3 мес. пациентка регулярно выполняла лечебную гимнастику, избегала статических нагрузок, ее физическая активность увеличилась с 10 до 26 баллов, боли в спине не беспокоили. Обсуждаются вопросы эффективности кинезитерапии при ХНПБ. Отмечается, что при ХНПБ ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение резких и чрезмерных движений, статических нагрузок. Пешие прогулки представляют высокоэффективный метод лечения и профилактики ХНПБ и должны комбинироваться с другими методами кинезитерапии. Отмечаются эффективность и низкий риск осложнений применения мелоксикама у пациентов с ХНПБ не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но и со стороны сердечно-сосудистой системы. Использование в комплексной терапии кинезитерапии позволяет помочь многим пациентам с ХНПБ, у которых она ранее не использовалась.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая поясничная боль, поражение крестцово-подвздошного сочленения, кинезитерапия, лечебная гимнастика, нестероидные противовоспалительные средства, мелоксикам

Для цитирования: Парфенов В.А., Ламкова И.А. Кинезитерапия при хронической неспецифической поясничной боли: обсуждение на основе клинического наблюдения. *Медицинский совет*. 2021;(2):14–20. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-14-20.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effects of kinesitherapy on chronic non-specific low back pain: discussion based on clinical observations

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

Irina A. Lamkova, ORCID: 0000-0003-0392-9037, e-mail: d.irina77@mail.ru

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

Abstract

In chronic nonspecific low back pain (CNLBP), an integrated approach is effective, which must include kinesitherapy. Unfortunately, in our country, kinesitherapy is not always used in CNLBP, ineffective methods of therapy are often used. The article presents an observation of a 55-year-old female patient who suffered from CNLBP. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine revealed protrusions up to 4 mm at the level of L4-L5, L5-S1 segments, which were regarded as the cause of back pain. The patient was prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ointments at the place of residence, limitation of physical activity was recommended, which did not have a significant positive effect. In a specialized neurological center, during manual examination, the patient showed signs of lesion of the right sacroiliac joint (SIJ), and with diagnostic and treatment blockade (with anesthetics and corticosteroids) of the right SIJ, an almost complete temporary regression of pain was noted. The patient was explained the causes of pain, the role of SIJ lesions, prolonged physical inactivity and static loads as the causes of CNLBP, the safety and effectiveness of kinesitherapy. Movalis® (meloxicam) was used as an NSAID at 15 mg per day. The patient underwent exercises

to activate the gluteal muscles, rectus abdominis muscles, strengthen the back of the thigh, relieve tension from the square muscles of the lower back, and relax the hip flexor muscles. Techniques for controlling the neutral position of the spine and the walking pattern were worked out. Within 10 days, the pain completely disappeared, functional disorders on the Oswestry scale decreased from 34% to 10%. Over the next 3 months, the patient regularly performed therapeutic exercises, avoided static loads, her physical activity increased from 10 to 26 points, back pain did not bother her. The issues of the effectiveness of kinesitherapy in CNLBP are discussed. It is noted that in CNLBP, regularity of physical exercises, exclusion of abrupt and excessive movements, and static loads are of leading importance. Walking represent a highly effective method of treatment and prevention of CNLBP and should be combined with other methods of kinesitherapy. The efficacy and low risk of complications from the use of meloxicam in patients with CNLBP not only from the gastrointestinal tract, but also from the cardiovascular system are noted. The use of kinesitherapy in complex therapy can help many patients with CNLBP, in whom it has not been previously used.

Keywords: chronic nonspecific lumbar pain, lesions of the sacroiliac joint, kinesitherapy, exercise therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam

For citation: Parfenov V.A., Lamkova I.A. Effects of kinesitherapy on chronic non-specific low back pain: discussion based on clinical observations. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):14–20. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-14-20

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

ВВЕДЕНИЕ

Боли в поясничной области (пояснично-крестцовой области, нижней части спины) занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. Неспецифическая поясничная боль (НПБ) представляет наиболее частую (90%) причину хронической боли в спине, она может быть вызвана поражением мышц, межпозвоночных дисков, крестцово-подвздошного сочленения (КПС), поясничных фасеточных суставов; при этом установление точной причины боли не всегда возможно [2].

При хронической НПБ (ХНПБ) наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который включает лекарственные и нелекарственные методы терапии, повышение физической и социальной активности, выработку эффективных моделей поведения для преодоления боли [3, 4]. В рекомендациях экспертов отмечается целесообразность при ХНПБ оптимизации лекарственной терапии, применения кинезитерапии (лечебной гимнастики), психологических методов (когнитивно-поведенческой терапии), образовательной программы, мануальной терапии, коррекции (при необходимости) рабочего места и двигательной активности¹ [5–10]. Рекомендуются информировать пациента ХНПБ о доброкачественном характере заболевания, возможности самопроизвольного регресса грыжи диска (при ее наличии), целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать постельного режима, потому что это способно улучшить естественное течение заболевания. Большое значение имеет акцент на возвращении пациента к работе, профессиональной, социальной и бытовой активности². Кинезитерапия, которая основывается на регулярных физических упражнениях под контролем специалиста, выделяется как одно из наиболее эффективных направлений ведения пациента с ХНПБ³ [5–10].

К сожалению, в нашей стране кинезитерапия не всегда используется как ведущий метод ведения пациентов с ХНПБ. При этом часто применяются неэффективные методы ведения пациентов с ХНПБ, пациенты редко информируются о благоприятном прогнозе заболевания и целесообразности сохранения двигательной и социальной активности [11–13]. В Клинике нервных болезней (КНБ) Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова при хронической боли в спине широко используется мультидисциплинарный подход с использованием кинезитерапии, позволяющий помогать пациентам с ХНПБ, которые не имеют положительного эффекта от лечения по месту жительства. В качестве примера для обсуждения этого вопроса приводим следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П., 55 лет, предъявляла жалобы на постоянные боли в области пояснично-крестцового отдела с обеих сторон, больше справа, с распространением в ягодичную область и периодически в заднюю и наружную поверхность правого бедра, усиливающиеся при ходьбе, физической нагрузке, неловких движениях. Боли уменьшались в покое, в положении лежа, в ночное время.

Боли в спине появились 5 лет назад на фоне длительной статической нагрузки на работе (длительное пребывание в сидячем положении). В течение последних двух лет отмечались частые обострения. Выраженные боли появились за 4 мес. до госпитализации в КНБ, когда после спуска по лестнице (с тяжелыми сумками в руках) пациентка почувствовала острые боли в крестце и в области правого тазобедренного сустава. Она обратилась по месту жительства к терапевту и неврологу. Были рекомендованы мази, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), покой и ограничение физической активности. Боль несколько уменьшилась, но полностью не регрессировала. Рентгенография костей таза показала склероз и умеренное сужение рентгеновских суставных щелей КПС с обеих сторон, субхондральный склероз крыш вертлужных впадин с обеих сторон, уплотнение

¹ Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.

² Ibid.

³ Ibid.

суставных поверхностей лонного сочленения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника выявила небольшие протрузии до 4 мм на уровне L4–L5, L5–S1 сегментов.

На момент осмотра в КНБ интенсивность боли достигала 6 баллов по цифровой рейтинговой шкале боли (ЦРШ боли). Пациентка не имела каких-либо хронических заболеваний. При обследовании в соматическом статусе не выявлено изменений. Уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) 7 и 9 баллов соответственно, функциональный статус по шкале Освестри – 34%, физическая активность (шкала IPAQ) – 10 баллов, гиподинамия (нижняя граница, соответствующая возрастной норме 14 баллов). В неврологическом статусе не выявлено поражений черепных нервов, парезов, расстройств чувствительности и координации. При обследовании выявлены: усиление поясничного лордоза, наклон таза кпереди, плоские ягодичные мышцы, слабые мышцы живота, напряжение и болезненность при пальпации четырехглавых мышц бедра и разгибателей поясничного отдела позвоночника. При мануальном обследовании отмечаются болезненность при пальпации в зоне Фортина (больше справа), положительный тесты на сжатие и растяжение КПС справа, положительный тест Патрика справа, положительный тест заднего смещения бедра справа, а также Генслена, укорочение сгибателей бедра в тесте Томаса. Полученные данные указывали на вероятную роль поражения правого КПС в развитии ХНПБ. Поражение правого КПС как причины ХНПБ было подтверждено лечебно-диагностической блокадой (0,5%-й новокаин в сочетании с дексаметазоном), которая привела к почти полному временному регрессу боли.

В период пребывания в стационаре пациентка получала Мовалис® 15 мг/сут, а также тизанидин по 2 мг 3 раза в день.

С пациенткой проведены образовательные беседы в отношении причин боли в спине. До поступления в КНБ пациентка связывала поясничную боль с грыжами поясничных дисков, обнаруженными при МРТ, и имела ошибочные представления о прогнозе заболевания (возможность увеличения размеров грыжи дисков, хирургического лечения в дальнейшем). Она отрицательно относилась к лечебной гимнастике, потому что считала, что физическая активность приведет к увеличению размеров грыж дисков, усилению боли и ухудшению состояния. Пациентке были разъяснены причины боли, роль поражения КПС, длительной гиподинамии и статических нагрузок как причины ХНПБ, безопасность и эффективность лечебной гимнастики, целесообразность избегать длительные статические нагрузки в период работы, оптимизации рабочего места. Пациентка была информирована о том, что грыжи межпозвоночных дисков обнаруживаются у большинства людей среднего и пожилого возраста, они во многих случаях не служат причиной боли в спине, и даже при их наличии показана физическая активность и кинезитерапия. При этом только следует избегать чрезмерных физических и статических нагрузок. С пациенткой проводились упражнения на активацию ягодичных мышц, пря-

мых мышц живота, укрепление задней поверхности бедра, снятие напряжения с квадратных мышц поясницы, расслабление мышц сгибателей бедра, упражнения для стоп. Были отработаны техники контроля нейтрального положения позвоночника и паттерна ходьбы, даны рекомендации по физической активности (упражнения, ходьба), кратности и длительности упражнений, избеганию гиподинамии и постельного режима, обсуждены принципы правильной эргономики на рабочем месте, безопасных повседневных движений в быту.

На фоне лечения боль существенно уменьшилась в течение недели и полностью прошла в течение 10 дней, нарушения по шкале Освестри уменьшились до 10%.

После выписки из больницы пациентка смогла продолжить профессиональную деятельность, регулярно выполняла лечебную гимнастику, рекомендации по двигательной активности, избегала длительных статических нагрузок. Через 3 мес. боль отсутствует, по шкале Освестри 10%, физическая активность повысилась до 26 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение отражает типичную врачебную практику, когда при ХНПБ не используется кинезитерапия, не обсуждаются вопросы избегания длительных статических нагрузок, в качестве причины боли в спине определяется выявленная при МРТ грыжа диска. Все это способствует хроническому течению заболевания, ошибочному представлению пациента о возможности парализации вследствие увеличения грыжи диска и опасности регулярной лечебной гимнастики. Представленное наблюдение отражает типичные ошибки амбулаторной практики в нашей стране: акцент на ограничение физической активности и применение только НПВС изолированно или в комбинации с другими анальгетиками [11–13].

Важно отметить, что ХНПБ связана не только с поражением диска, фасеточных суставов, КПС, мышц, связок или других структур, но и с психологическими факторами («желтые флажки»), которые включают неправильное представление пациента о боли и утяжеляют реальную опасность (катастрофизация), снижают профессиональную, социальную и физическую активность («болевое» поведение), формируют страх перед лечебной гимнастикой (кинезифобия) [2–4]. У пациентки на основании результатов МРТ и мнения консультирующих ее врачей сложилось представление о том, что имеющиеся грыжи дисков – причина боли, поэтому при лечебной гимнастике возможно их увеличение и вследствие этого нарастание боли, ухудшение состояния. К сожалению, до поступления в КНБ пациентка не получила необходимой информации о своем заболевании, результаты МРТ (наличие нескольких протрузий дисков) могли негативно повлиять на представление пациентки об исходе заболевания, способствовать феномену «катастрофизации». В настоящее время необоснованное проведение МРТ у пациентов с болью в спине расценивается как одна из распространенных причин хронического течения НПБ [2].

К сожалению, до консультации в КНБ пациентке не проводилось специальное обследование на выявление возможной причины поясничной боли. Проведение в КНБ мануальной диагностики показало наличие признаков поражения правого КПС, а регресс боли после диагностической блокады с анестетиками подтвердил это предположение, что, с одной стороны, выявило источник боли, с другой – обосновало для пациентки целесообразность и безопасность проведения физической активности. Специальные мануальные методы и диагностические блокады с анестетиками используются для выявления возможных источников боли при ХНПБ: фасеточные суставы, крестцово-подвздошный сустав, грушевидная мышца; при этом существенное (на 50% и более) уменьшение боли после блокады демонстрирует вероятную патогенетическую роль соответствующей анатомической структуры в поддержании боли [14]. При выявлении в качестве источника боли поражения КПС возможна радиочастотная денервация, которая может дать обезболивающий эффект на 6 и более месяцев. В представленном наблюдении такое лечение не потребовалось, потому что быстрый и стойкий положительный эффект был достигнут на основе образовательной программы, кинезитерапии в комбинации с НПВС (препарат Мовалис®).

Представленное наблюдение демонстрирует высокую эффективность кинезитерапии в комплексной терапии ХНПБ. Известно преимущество кинезитерапии как при ее отсутствии, так и в сравнении с другими методами терапии (физиотерапия, чрескожная электрическая стимуляция нерва) в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов [15–17]. Кинезитерапия включает различные варианты упражнений, направленных на укрепление мышц, выносливость, подвижность, увеличение объема движений, точность их выполнения, тренировку сердечно-сосудистой системы. Упражнения, выполняемые под контролем специалиста по лечебной гимнастике, демонстрируют более высокую терапевтическую эффективность в облегчении боли и улучшении качества жизни, чем самостоятельные занятия пациентов без контроля специалистом [15–17].

На сегодняшний день нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода кинезитерапии или комплекса различных методов; ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение резких и чрезмерных движений [14, 15]. По данным Кохрановского обзора выделяется эффективность упражнений, направленных на координацию мышц спины и тазового пояса (motor control) [18]. В одном из последних метаанализов сравнивалась эффективность различных методов кинезитерапии, используемых при лечении болей в спине: упражнения на силу и мощность скелетных мышц (Resistance), упражнения на координацию мышц спины и тазового пояса (Stabilisation / motor control), упражнения на основе принципов Пилатеса (J. Pilates), упражнения на основе принципов Маккензи (McKenzie MDT), упражнения на преимущественном контроле движений на сгибание (Flexion), аэробные упражнения (Aerobic), упражнения с использованием водных

процедур (Water-based) и др. [19]. По данным метаанализа отмечено небольшое преимущество упражнений с использованием принципов Пилатеса, а также на улучшение координации мышц спины и тазового пояса, на увеличение силы мышц и аэробных упражнений в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния пациентов. Авторы в целом отмечают высокую эффективность различных методов кинезитерапии в общей медицинской практике.

Пешие прогулки, ходьба – высокоэффективный метод лечения и профилактики ХНПБ [20]. Регулярные пешие прогулки на свежем воздухе (не менее 3–4 раз в неделю по 30 мин.) могут способствовать уменьшению интенсивности ХНПБ и улучшению функционального состояния, но не заменяют лечебную гимнастику под руководством специалиста и должны сочетаться с ней [20]. В целом кинезитерапия в обязательном порядке включает во все мультидисциплинарные программы лечения пациентов с ХНПБ [3, 4]. После завершения лечебной программы целесообразно наблюдение за пациентом в течение 6 мес. (повторные очные встречи, телефонный опрос). Применение мультидисциплинарных программ позволяет улучшить состояние пациента по всем основным показателям: интенсивность боли, функциональная и профессиональная активность, психологическое и физическое качество жизни [3, 4].

В представленном наблюдении положительный эффект был достигнут при комбинации кинезитерапии с НПВС. Начало кинезитерапии может привести к некоторому усилению боли, особенно если до этого пациент, как в нашем наблюдении, был длительно неактивным, поэтому использование НПВС наиболее обосновано в начале кинезитерапии. При назначении НПВС необходимо принимать во внимание наличие и характер факторов риска нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими лекарственными средствами [21, 22]. Использование НПВС при ХНПБ должно быть по возможности коротким в минимальных эффективных дозах, при выборе конкретного НПВС следует учитывать риск возможных побочных эффектов [21, 22].

В представленном наблюдении в качестве НПВС с эффективностью использован Мовалис® (мелоксикам). Безопасность мелоксикама (препарата Мовалис®) отмечена в метаанализе, в котором на основании результатов лечения 24 196 пациентов различными НПВС показано, что мелоксикам характеризуется меньшим риском развития желудочно-кишечных осложнений, чем часто применяемые НПВС (диклофенак, напроксен, пироксикам), и более низкой частотой тромбоэмболических осложнений по сравнению с диклофенаком [23]. В исследовании, посвященном анализу безопасности и эффективности применения НПВС при остеоартрозе и ревматоидном полиартрите, отмечено, что эффективность мелоксикама (препарата Мовалис®) сопоставима с таковой при использовании неселективных НПВП, однако частота желудочно-кишечных осложнений на 70% ниже [24]. В большом сравнительном исследовании, включившем более 9 тысяч пациентов, также отмечена более низкая

частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе и др.) у пациентов, получавших мелоксикам (Мовалис®) в сравнении с пациентами, получавшими диклофенак [25]. Хорошо известно, что применение НПВС повышает риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, при этом по данным системного анализа применение мелоксикама ассоциируется с низким риском этих осложнений в сравнении с другими НПВС [26]. Использование мелоксикама существенно не повышает риск cerebrovasкулярных заболеваний, в отличие от многих НПВС, в частности ибупрофена и напроксена [27]. Изучение влияния различных НПВС на риск развития инфаркта миокарда показало, что риск инфаркта миокарда при приеме мелоксикама – 1,38 (1,17–1,63) – существенно не отличается от риска при использовании диклофенака – 1,37 (1,25–1,50) [28]. Проведенный недавно анализ ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показал, что мелоксикам (Мовалис®) и целекоксиб представляют оптимальный выбор для этих пациентов, если необходимо использование НПВС [29].

В представленном наблюдении проведенное комплексное лечение с персонализированным подходом в формировании упражнений помогло не только снизить боль, но и значительно улучшить функциональное состояние пациентки в период короткого курса пребывания в стационаре. Все это способствовало закреплению результатов лечения в отдаленном периоде времени и повысило приверженность пациентки к регулярной физической активности. Через 3 мес. пациентка не отмечает болей в спине, продолжает регулярные занятия лечебной гимнастикой, при этом по рекомендации врача старается избегать чрезмерных физических и статических нагрузок.

Для профилактики повторных обострений ХНПБ большое значение имеют избегание чрезмерных физических нагрузок (подъем тяжестей, ношение тяжелой сумки в

одной руке и др.) и переохлаждения, исключение длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.), а также регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки [30]. К сожалению, до лечения в КНБ пациентка не была информирована об этих направлениях профилактики болей, что во многом способствовало частым обострениям в течение последних лет и связанными с ними периодами временной нетрудоспособности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует эффективность кинезитерапии при ХНПБ. Комплексный подход, включающий информирование пациента, проведение образовательных бесед, кинезитерапию, эффективное обезболивание с использованием НПВС, помогает во многих случаях длительного течения хронической боли. К сожалению, эффективные методы лечения ХНПБ не в полной мере используются в реальной клинической практике. Многие врачи отдают предпочтение преимущественно лекарственным методам обезболивания и мануальной терапии, при этом на второй план отходят кинезитерапия, информирование пациента и психологические методы терапии. Внедрение в клиническую практику комплексной терапии, включающей кинезитерапию в комбинации с другими методами, позволит помочь большому числу пациентов с ХНПБ как в отношении уменьшения боли, так и улучшения функциональной активности. Во многом этому может способствовать создание в нашей стране некоммерческих, преимущественно университетских центров по ведению пациентов с ХНПБ и другими типами хронической боли.



Поступила / Received 16.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021
Принята в печать / Accepted 08.02.2021

Список литературы

- 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.
- Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
- Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary Biopsychosocial Rehabilitation for Chronic Low Back Pain: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2015;350:h444. doi: 10.1002/14651858.cd000963.pub3.
- Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for An American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493–505. doi: 10.7326/m16-2459.
- 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):S192–S300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.-W.C., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An Updated Overview of Clinical Guidelines for the Management of Non-Specific Low Back Pain in Primary Care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
- Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S. et al. Clinical Practice Guidelines for the Noninvasive Management of Low Back Pain: A Systematic Review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2016;21(2):201–216. doi: 10.1002/ejp.931.
- 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*. 2017;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. doi: 10.7326/M16-2367.
- 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.
- Герасимова О.Н., Парфенов В.А., Калимеева Е.Ю. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):36–41. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41.
- Парфенов В.А., Калимеева Е.Ю., Герасимова О.Н. Ведение пациентов с острой болью в спине в настоящее время и 10 лет назад. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):66–71. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-66-71.
- Парфенов В.А., Парфенова Е.В. Вопросы терапии хронической неспецифической люмбагии. *Медицинский совет*. 2020;(8):46–52. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-46-52.

14. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с.
15. Niederer D., Mueller J. Sustainability Effects of Motor Control Stabilisation Exercises on Pain and Function in Chronic Nonspecific Low Back Pain Patients: A Systematic Review with meta-Analysis and Meta-Regression. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227423. doi: 10.1371/journal.pone.0227423.
16. Van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Verhagen A.P., Ostelo R.W., Koes B.W., van Tulder M.W. Exercise Therapy for Chronic Nonspecific Low-Back Pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(2):193–204. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.002.
17. Hayden J.A., Wilson M.N., Stewart S., Cartwright J.L., Smith A.O., Riley R.D. et al. Exercise Treatment Effect Modifiers in Persistent Low Back Pain: An Individual Participant Data Meta-Analysis of 3514 Participants from 27 Randomised Controlled Trials. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1277–1278. doi: 10.1136/bjsports-2019-101205.
18. Saragiotto B.T., Maher C.G., Yamato T.P., Costa L.O.P., Menezes Costa L.C., Ostelo R.W.J.G., Macedo L.G. Motor Control Exercise for Chronic Non-Specific Low-Back Pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD012004. doi: 10.1002/14651858.CD012004.
19. Owen P.J., Miller C.T., Mundellett N.L., Verswijveren S.J.J.M., Tagliaferri S.D., Brisby H. Which Specific Modes of Exercise Training Are Most Effective for Treating Low Back Pain? Network Meta-Analysis. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1279–1287. doi: 10.1136/bjsports-2019-100886.
20. O'Connor S.R., Tully M.A., Ryan B., Bleakley C.M., Baxter G.D., Bradley J.M., McDonough S.M. Walking Exercise for Chronic Musculoskeletal Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(4):724–734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003.
21. Kurlitzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Low Back Pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3.
22. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Chronic Low Back Pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(2):CD012087. doi: 10.1002/14651858.
23. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos S. Risk of Serious Upper Gastrointestinal and Cardiovascular Thromboembolic Complications with Meloxicam. *Am J Med*. 2004;117:100–106. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012.
24. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., Bryan S., Fry-Smith A., Harris G., Taylor R.S. Cyclooxygenase-2 Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Etodolac, Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib and Lumiracoxib) for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(11):1–278, iii. doi: 10.3310/hta12110.
25. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., Bégaud B. et al. Gastrointestinal Tolerability of Meloxicam Compared to Diclofenac in Osteoarthritis Patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998;37(9):937–945. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.937.
26. Asghar W., Jamali F. The Effect of COX-2-Selective Meloxicam on the Myocardial, Vascular and Renal Risks: A Systematic Review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1–16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.
27. Lapi F., Piccinni C., Simonetti M., Levi M., Lora Aprile P., Cricelli I. et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Cerebrovascular Events in Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):49–59. doi: 10.1007/s11739-015-1288-3.
28. Dalal D., Dubreuil M., Peloquin C., Neogi T., Zhang Y., Choi H., Felson D. Meloxicam and Risk of Myocardial Infarction: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):2071–2078. doi: 10.1007/s00296-017-3835-x.
29. Kang D.O., An H., Park G.U., Yum Y., Park E.J., Park Y. et al. Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardio* 2020;76(5):518–529. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.017.
30. Steffens D., Maher C.G., Pereira L.S., Stevens M.L., Oliveira V.C., Chapple M. et al. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):199–208. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7431.

References

1. 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.
2. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
3. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary Biopsychosocial Rehabilitation for Chronic Low Back Pain: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2015;350:h444. doi: 10.1002/14651858.cd000963.pub3.
4. Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for An American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493–505. doi: 10.7326/m16-2459.
5. 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):S192–S300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
6. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.-W.C., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An Updated Overview of Clinical Guidelines for the Management of Non-Specific Low Back Pain in Primary Care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
7. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S. et al. Clinical Practice Guidelines for the Noninvasive Management of Low Back Pain: A Systematic Review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2016;21(2):201–216. doi: 10.1002/ejp.931.
8. Stockkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen T. et al. National Clinical Guidelines for Non-Surgical Treatment of Patients with Recent Onset Low Back Pain or Lumbar Radiculopathy. *Eur Spine J*. 2017;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
9. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. doi: 10.7326/M16-2367.
10. 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). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):7–16. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-7-16.
11. Gerasimova O.N., Parfenov V.A., Kalimeeva E.Yu. Treatment of Patients with Acute and Subacute Dorsalgia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):36–41. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41.
12. Parfenov V.A., Kalimeeva E.Yu., Gerasimova O.N. Management of Patients with Acute Back Pain Now and 10 Years Ago. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):66–71. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-66-71.
13. Parfenov V.A., Parfenova E.V. Issues of Therapy of Chronic Non-Specific Lumbodinia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):46–52. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-46-52.
14. Podchufarova Ye.V., Yakhno N.N. *Back pain*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2010. 368 p. (In Russ.).
15. Niederer D., Mueller J. Sustainability Effects of Motor Control Stabilisation Exercises on Pain and Function in Chronic Nonspecific Low Back Pain Patients: A Systematic Review with meta-Analysis and Meta-Regression. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227423. doi: 10.1371/journal.pone.0227423.
16. Van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Verhagen A.P., Ostelo R.W., Koes B.W., van Tulder M.W. Exercise Therapy for Chronic Nonspecific Low-Back Pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(2):193–204. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.002.
17. Hayden J.A., Wilson M.N., Stewart S., Cartwright J.L., Smith A.O., Riley R.D. et al. Exercise Treatment Effect Modifiers in Persistent Low Back Pain: An Individual Participant Data Meta-Analysis of 3514 Participants from 27 Randomised Controlled Trials. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1277–1278. doi: 10.1136/bjsports-2019-101205.
18. Saragiotto B.T., Maher C.G., Yamato T.P., Costa L.O.P., Menezes Costa L.C., Ostelo R.W.J.G., Macedo L.G. Motor Control Exercise for Chronic Non-Specific Low-Back Pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD012004. doi: 10.1002/14651858.CD012004.
19. Owen P.J., Miller C.T., Mundellett N.L., Verswijveren S.J.J.M., Tagliaferri S.D., Brisby H. Which Specific Modes of Exercise Training Are Most Effective for Treating Low Back Pain? Network Meta-Analysis. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1279–1287. doi: 10.1136/bjsports-2019-100886.
20. O'Connor S.R., Tully M.A., Ryan B., Bleakley C.M., Baxter G.D., Bradley J.M., McDonough S.M. Walking Exercise for Chronic Musculoskeletal Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(4):724–734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003.
21. Kurlitzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Low Back Pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3.

22. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Chronic Low Back Pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(2):CD012087. doi: 10.1002/14651858.
23. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos S. Risk of Serious Upper Gastrointestinal and Cardiovascular Thromboembolic Complications with Meloxicam. *Am J Med.* 2004;117:100–106. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012.
24. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., Bryan S., Fry-Smith A., Harris G., Taylor R.S. Cyclooxygenase-2 Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Etodolac, Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib and Lumiracoxib) for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(11):1–278, iii. doi: 10.3310/hta12110.
25. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., Bégaud B. et al. Gastrointestinal Tolerability of Meloxicam Compared to Diclofenac in Osteoarthritis Patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol.* 1998;37(9):937–945. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.937.
26. Asghar W., Jamali F. The Effect of COX-2-Selective Meloxicam on the Myocardial, Vascular and Renal Risks: A Systematic Review. *Inflammopharmacology.* 2015;23(1):1–16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.
27. Lapi F., Piccinni C., Simonetti M., Levi M., Lora Aprile P., Cricelli I. et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Cerebrovascular Events in Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Intern Emerg Med.* 2016;11(1):49–59. doi: 10.1007/s11739-015-1288-3.
28. Dalal D., Dubreuil M., Peloquin C., Neogi T., Zhang Y., Choi H., Felson D. Meloxicam and Risk of Myocardial Infarction: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):2071–2078. doi: 10.1007/s00296-017-3835-x.
29. Kang D.O., An H., Park G.U., Yum Y., Park E.J., Park Y. et al. Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardio* 2020;76(5):518–529. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.017.
30. Steffens D., Maher C.G., Pereira L.S., Stevens M.L., Oliveira V.C., Chapple M. et al. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):199–208. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7431.

Информация об авторах:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Ламкова Ирина Асламбиевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: d.irina77@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Irina A. Lamkova, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: d.irina77@mail.ru

Хроническая скелетно-мышечная боль в практике невролога

Д.Х. Хайбуллина✉, ORCID: 0000-0001-6883-7649, e-mail: dina.khaibullina@mail.ru

Ю.Н. Максимов, ORCID: 0000-0002-1430-9741, e-mail: yuri_maximov@mail.ru

Ф.И. Девликамова, ORCID: 0000-0003-4411-7051, e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме

Лечение скелетно-мышечной боли в спине является актуальной проблемой врачей многих специальностей, включая неврологов. В ряде случаев хроническое течение болевого синдрома сопровождается жалобами и клиническими проявлениями, характерными для невропатической боли при отсутствии достоверных повреждений невралических структур, что объясняется механизмом центральной сенситизации. При этом возможны диагностические ошибки в определении характера боли, что влечет за собой неадекватную терапию, не приводящую к желаемому результату.

Представленный клинический случай посвящен лечению обострения хронической скелетно-мышечной боли. Лечение пациентки по поводу грыжи межпозвонкового диска, осложненной радикулопатией, осуществляемое ранее, не привело к желаемому результату из-за несоответствия диагноза, неадекватности и отсутствия системности терапии. На основании проведенного физикального и параклинического исследования диагноз был изменен на «Боль в нижней части спины. Миофасциальный болевой синдром. Токсическая полиневропатия. Грыжа межпозвонкового диска L₅-S₁. Резидуальная радикулопатия S₁». Терапевтические мероприятия были скорректированы в соответствии с выставленным диагнозом. В целях купирования болевого синдрома на первом этапе применялись комбинированный препарат диклофенака натрия и витаминов группы В, миорелаксант, препарат группы медленно действующих симптоматических средств, мягкотканевые техники мануальной терапии, фонофорез с глюкокортикостероидами, когнитивно-поведенческая терапия. Проведенная через 7 дней оценка состояния пациентки показала эффективность проводимого лечения, что позволило отменить прием нестероидного противовоспалительного препарата, миорелаксанта и глюкокортикостероида. На этапе долечивания пациентке были назначены комбинированный препарат витаминов группы В и лечебная гимнастика, а также продолжена терапия медленно действующим симптоматическим средством и немедикаментозными методами лечения. Купирование болевого синдрома при отсутствии нежелательных явлений подтвердило адекватность и эффективность проведенной терапии.

Представленный клинический случай демонстрирует важность расстановки акцентов на этапе диагностики с учетом данных клинических и параклинических методов исследования, а также иллюстрирует возможность успешной консервативной терапии обострения хронической скелетно-мышечной боли в практике врача-невролога.

Ключевые слова: боль, мышечно-скелетная боль, боль в нижней части спины, резидуальная радикулопатия, миофасциальный болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, витамины группы В

Для цитирования: Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Девликамова Ф.И. Хроническая скелетно-мышечная боль в практике невролога. *Медицинский совет*. 2021;(2):22–28. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-22-28.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic musculoskeletal pain in neurological practice

Dina Kh. Khaibullina✉, ORCID: 0000-0001-6883-7649, e-mail: dina.khaibullina@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, ORCID: 0000-0002-1430-9741, e-mail: yuri_maximov@mail.ru

Farida I. Devlikamova, ORCID: 0000-0003-4411-7051, e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Treatment of musculoskeletal back pain is an essential problem for doctors of many specialties, including neurologists. In some cases, the chronic course of the pain syndrome is accompanied with complaints and clinical manifestations characteristic of neuropathic pain in the absence of significant damage to the neural structures, which is explained by the mechanism of central sensitization. In this case, there may be diagnostic errors in determining the nature of the pain, which entails inadequate therapy that does not lead to the desired result.

The presented clinical case is devoted to the treatment of exacerbation of chronic musculoskeletal pain. Treatment of the patient for a herniated disc complicated by radiculopathy, carried out earlier, did not lead to the desired result due to the inconsistency of the diagnosis, inadequacy and lack of systematic therapy. Based on the analysis of the physical and paraclinical studies, the diagnosis was changed to « Lower back pain. Myofascial pain syndrome. Toxic polyneuropathy. Herniated disc L₅-S₁. Residual radiculopathy S₁». Therapeutic measures were adjusted in accordance with the diagnosis. In order to relieve the pain syndrome at the first stage, a combined drug Neurodiclovit, a muscle relaxant, a drug of the SYSADOA group, soft tissue techniques of manual therapy, phonophoresis with glucocorticosteroids, and cognitive behavioral therapy were used. The assessment of the patient's condition carried out after 7 days showed the effectiveness of the treatment, which allowed to cancel the use of a non-steroidal anti-inflammatory drug, a muscle relaxant and a glucocorticosteroid. At the post-treatment stage, the patient was

prescribed a combination of B vitamins (Neuromultivitis) and therapeutic gymnastics, as well as continued therapy with a slow-acting symptomatic agent and non-drug treatment methods. Relief of the pain syndrome in the absence of adverse events confirmed the adequacy and effectiveness of the therapy.

The presented clinical case demonstrates the importance of placing emphasis at the stage of diagnosis, taking into account the data of clinical and paraclinical research methods, and also illustrates the possibility of successful conservative therapy for exacerbation of chronic musculoskeletal pain in the practice of a neurologist.

Key words: pain, musculoskeletal pain, lower back pain, residual radiculopathy, myofascial pain syndrome, non-steroidal anti-inflammatory drugs, B vitamins

For citation: Khaibullina D.Kh., Maksimov Y.N., Devlikamova F.I. Chronic musculoskeletal pain in neurological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):22–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-22-28.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно материалам междисциплинарного консенсуса «Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли» последняя определяется как «боль, связанная с физической нагрузкой и вызванными этой нагрузкой повреждением и асептическим воспалением различных мягкотканых элементов опорно-двигательного аппарата. Скелетно-мышечная боль (СМБ) характеризуется четкой локализацией и связью с движением определенной анатомической структуры» [1]. С точки зрения патофизиологии СМБ относится к ноцицептивному (неспецифическому) типу боли. Данный тип боли возникает, когда на периферические болевые рецепторы (ноцицепторы) различных тканей организма (мышцы, связки, суставы и т. д.) воздействует повреждающий раздражитель, который может быть: механическим – удар, сдавление, разрыв, укол, порез и др.; термическим – низкие температуры или ожог при температуре 42–45° и выше; и химическим – экзогенными (кислоты и щелочи), эндогенными – аллогенными веществами, возбуждающими болевые рецепторы при травме и воспалении. Органических изменений в структурах нервной системы при этом не возникает. Ноцицептивная боль может быть как острой, так и хронической. Острая ноцицептивная боль выполняет защитную функцию, являясь сигналом, предупреждающим об опасности. В отличие от острой, хроническая ноцицептивная боль защитной функции не выполняет. При этом у ряда пациентов, имеющих хроническое течение болевого синдрома, наблюдаются жалобы и клинические проявления, характерные для невропатической боли при отсутствии достоверных повреждений невралических структур, что объясняется механизмом центральной сенситизации. Мнения экспертов в отношении классификации боли по длительности течения расходятся. Так, отдельные авторы предлагают считать острой боль, длящуюся до 12 нед., другие – до 5, отдельно выделяя подострый период с 5 до 12 нед. В отношении хронической боли мнения всех экспертов совпадают, и хронической предлагается считать боль длительностью свыше 12 нед. [2–6]. СМБ возникает при болезнях опорно-двигательного аппарата, лечением которых занимаются врачи разных специальностей: ревматологи, неврологи, травматологи, врачи общей практики, терапевты и др. На приеме врача-

невролога такие пациенты составляют более половины всех случаев обращения за медицинской помощью [7].

Характер обследования и лечения пациента с СМБ до недавнего времени носил эмпирический характер и зависел от специализации лечащего врача, его взглядов и приверженности в отношении методов лечения. Неизменным было присутствие в схеме лечения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), дозировка и длительность назначения которых значительно варьировались. Существенную роль в систематизации лечения СМБ сыграли результаты ранее упомянутого междисциплинарного консенсуса [1]. Принципы лечения острой и хронической СМБ имеют отличия. Учитывая, что неврологам чаще приходится иметь дело с хронической СМБ, предлагается рассмотреть принципы ее диагностики и лечения на примере следующего клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

За консультативной медицинской помощью к неврологу обратилась пациентка 47 лет с жалобами на периодические боли в нижней части спины (БНЧС), имеющие четкую левостороннюю латерализацию, возникающие при движении, с иррадиацией по заднебоковой поверхности левого бедра и голени. Характер боли не менялся в зависимости от времени суток и положения тела. Боль иногда принимала жгущий характер, несколько усиливалась от переохлаждения и ослабевала после осторожной разминки. Необходимо подчеркнуть, что боль возникала и достигала максимума только при движении, в то время как в покое, в положении лежа и сидя пациентка чувствовала себя относительно комфортно. Кроме того, она жаловалась на преходящее онемение в кистях и, в большей степени, в стопах, возникающее по ночам на протяжении последнего года и проходящее после разминки. Из анамнеза известно, что БНЧС беспокоит пациентку более 20 лет. Первый эпизод боли был связан с подъемом тяжести. В последующем боли повторялись с частотой 1 раз в 2–3 года, каждый раз провоцировались резкими движениями либо подъемом тяжести. Длительность обострений составляла в среднем от 2 до 4 нед. Также пациентка сообщила, что на протяжении 10 лет работала радиомонтажницей и имела контакт с солями тяжелых металлов. Около 10 лет назад во время очередного обострения

пациентке была диагностирована грыжа межпозвонкового диска (МПД) L_5-S_1 с радикулопатией S_1 слева (МРТ-верифицированная). Последнее обострение развилось 4 мес. назад, сразу после длительного стационарного лечения по поводу внебольничной пневмонии. После выписки из отделения пульмонологии пациентка обратилась к неврологу по месту жительства с жалобами на БНЧС и была направлена на МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. По данным МРТ выявлены МР-признаки остеохондроза $Th_{XI}-S_1$, протрузии дисков $Th_{XI}-L_1$, парамедиальная грыжа диска L_5-S_1 с компрессией корешка S_1 слева, начальные проявления деформирующего спондилоартроза L_1-S_1 , антеспондилолистез I степени на уровне $L_{II-III-IV-V}$. На основании МРТ неврологом был выставлен диагноз: «Грыжа диска L_5-S_1 . Радикулопатия S_1 слева». После проведенного двухнедельного курса НПВП и антиконвульсантов у пациентки наблюдалось незначительное уменьшение боли с 8 до 7 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), что послужило поводом для направления на консультацию к нейрохирургу с целью решения вопроса об оперативном вмешательстве. Нейрохирург подтвердил диагноз и предложил оперативное лечение грыжи МПД, от которого пациентка отказалась. В дальнейшем лечилась самостоятельно, эпизодически и бессистемно, применяя различные НПВП в таблетированной форме по требованию, и старалась по возможности находиться в статичном, комфортном для себя положении. При необходимости местно использовала различные мази, содержащие как НПВП, так и раздражающие вещества. Вновь обратиться за консультативной помощью пациентку подвигло желание улучшения качества жизни, но без оперативного вмешательства.

При физикальном исследовании были получены следующие данные. Степень выраженности боли по ВАШ – 7 баллов. Из вербальных дескрипторов, характеризующих невропатическую боль, пациентка использовала один: «Временами боль носит жгущий характер». Опросник DN4 дал результат 2 балла из 10. Пациентка правильного телосложения, с повышенным индексом массы тела. Нарушение функции ходьбы – анталгическая походка, укорочена фаза опоры на левую ногу. Нарушение статики во фронтальной плоскости в виде остановленного падения тела вправо. В сагиттальной плоскости: уплощение поясничного лордоза, горизонтальный таз. Глобальные двигательные тесты: ограничение флексии и латерофлексии вправо. Положительными оказались следующие тесты: флекссионный тест стоя и сидя, тест шага вперед, тесты Жиллета и Патрика – все слева. Провокационные тесты на дисфункцию крестцово-подвздошных суставов (КПС) по Laslett дали положительный результат в 4 тестах из 5 – все слева. Пальпация костных структур выявила равномерную болезненность легкой степени остистых отростков на протяжении L_{II-V} , выраженную болезненность левого КПС. При пальпации мышц – общий гипертонус и выраженная болезненность (II степени) малой и средней ягодичных мышц, квадратной мышцы поясницы слева. В средних ягодичных мышцах с обеих сторон пальпаторно определялось наличие многочислен-

ных постинъекционных очагов фиброза, которые справа носили характер латентных, а слева – активных триггерных зон (ТЗ) с развитием типичного болевого паттерна при раздражении. Так, активная ТЗ в передних волокнах малой ягодичной мышцы слева давала отраженную боль в заднелатеральной части ягодицы, наружной части бедра, колена и голени. Активная ТЗ квадратной мышцы поясницы слева, локализованная в области поперечных отростков четвертого и пятого поясничных позвонков отражала боль в нижние отделы левой ягодицы. Чувствительные расстройства были представлены зоной гиперестезии, локализованной по наружной поверхности левого бедра, не совпадающей с зонами иннервации дерматомов, незначительной гипестезией в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. Исследование рефлекторной сферы показало снижение ахиллова рефлекса слева, что, со слов пациентки, у нее наблюдается уже на протяжении многих лет. На основе анализа жалоб, анамнеза и данных физикального исследования был выставлен предварительный диагноз «Боль в нижней части спины (M54.5). Миофасциальный болевой синдром с наличием активных триггерных зон в малой и средней ягодичных, квадратной мышцах поясницы слева. Дисфункция КПС слева. Артроз КПС. Нестабильность поясничного отдела позвоночника. Токсическая полиневропатия верхних и нижних конечностей (?). Грыжа межпозвонкового диска L_5-S_1 . Резидуальная радикулопатия S_1 слева. Хроническое течение. Обострение. Выраженные клинические проявления». Для подтверждения диагноза было дополнительно рекомендовано проведение электромиографии (ЭМГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) КПС. Заключение УЗИ КПС: признаки хронического оссифицирующего тендиноза параартикулярных мышц с развитием реактивной хондропатии седалищной, бедренной, подвздошной костей с явлениями седалищного бурсита на фоне артроза КПС с обеих сторон. В результате проведенного ЭМГ-исследования были выявлены признаки радикулопатии S_1 слева с компенсаторной реиннервацией в стадии полной компенсации в икроножной мышце слева на фоне сенсорно-моторной аксональной полиневропатии преимущественно в нижних конечностях с минимальными признаками вовлечения аксонов периферических нервов верхних конечностей.

Таким образом, предварительный диагноз был полностью подтвержден данными параклинических исследований. Адекватное комплексное лечение на первом этапе терапии включало в себя НПВП (Нейродикловит), миорелаксант, препарат группы медленно действующих симптоматических средств (МДСС), мягкотканевые техники мануальной терапии, фонофорез с глюкокортикостероидами (ГКС) на область активных триггерных зон, когнитивно-поведенческую терапию. Согласно современным рекомендациям по лечению СМБ, через 7 дней была проведена оценка эффективности терапии, которая показала значительное снижение интенсивности болевого синдрома до 3 баллов по ВАШ, что послужило поводом для отмены НПВП и фонофореза с ГКС. На втором этапе пациентка продолжила лечение миорелаксантом, МДСС и

мягкотканевыми техниками мануальной терапии, дополнительно был назначен комбинированный препарат витаминов группы В (Нейромультивит) в таблетированной форме, а также лечебная гимнастика. Через следующие 7 дней вновь был проведен контроль эффективности лечения. Состояние пациентки было оценено как удовлетворительное, степень выраженности болевого синдрома по ВАШ оценивалась в 1–2 балла, в связи с чем были отменены миорелаксант и мануальная терапия. Прием Нейромультивита в таблетированной форме (по 1 таблетке 2 раза в день) был продлен до 1 мес., а МДСС – до 6 мес., в соответствии с рекомендациями по их применению. Также пациентка продолжила занятия лечебной гимнастикой под контролем инструктора.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай представляет собой иллюстрацию нескольких весьма стандартных ситуаций, с которыми приходится встречаться врачу-неврологу. Во-первых, необходимо признать, что гипердиагностика клинической значимости МРТ-верифицированной грыжи МПД продолжает встречаться довольно часто, маскируя истинную причину природы болевого синдрома, невзирая на то что данный вопрос неоднократно освещался в научной литературе [8–10]. Необходимо помнить, что кроме грыжи МПД, источником боли в спине могут являться и другие структуры [11, 12]. Подобные диагностические ошибки влекут за собой назначение неадекватной терапии, которая, не принося желаемого эффекта, способствует хронизации острого процесса или затяжному течению обострения. Кроме того, при отсутствии своевременного и эффективного обезболивания и неиспользовании исчерпывающих возможностей консервативной терапии пациентам необоснованно предлагается нейрохирургическое лечение. Во-вторых, пациентка, отказавшись от оперативного лечения, занималась бессистемным самолечением различными НПВП. В-третьих, обострение хронической СМБ, основу которой составил МФБС, было спровоцировано внутримышечным введением антибактериальных препаратов по поводу внебольничной пневмонии. Также известно, что длительный прием ряда препаратов, в частности антибиотиков, способствует развитию дефицита витаминов группы В в организме человека [13]. В-четвертых, отсутствие результативности применения НПВП на предшествующем этапе связано с тем, что препарат использовался в качестве монотерапии. Назначение антиконвульсанта в данном случае не было патогенетически обоснованно из-за отсутствия признаков невропатической боли.

Опыт применения витаминов группы В в терапии болевых синдромов имеет длительную историю, но до определенного времени носил эмпирический характер. В комплексной терапии как СМБ, так и невропатической боли широко применяются так называемые нейротропные витамины, к которым относятся тиамин (B_1), пиридоксин (B_6) и цианокобаламин (B_{12}). В лечении пациентов неврологического профиля, как правило, используется

комбинация этих витаминов, что связано с их взаимным потенцирующим эффектом [14].

Тиамин принимает участие в процессах синтеза ДНК, транссинаптической передаче возбуждения в ЦНС, метаболизме нейронов. В организме витамин B_1 накапливается в значительных количествах в скелетной мускулатуре, мозговой ткани, печени, почках, сердце [15]. Тиамин не синтезируется в организме человека, поступает только с пищей и легко всасывается в пищеварительном тракте. Суточная потребность составляет 2 мг. Дефицит витамина B_1 возникает при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), физических перегрузках, алкоголизме, стрессе, беременности, хронической боли, в пожилом возрасте, при применении ряда лекарственных средств. В условиях недостаточности витамина B_1 нарушается ряд биохимических процессов, что приводит к образованию и накоплению в тканях кетокислот, оказывающих токсическое действие на структуры периферической и центральной нервной системы.

Пиридоксин участвует в синтезе и транспорте аминокислот, АТФ, обмене липидов [16]. Одна из форм витамина B_6 активно участвует в обмене нейромедиаторов [17]. Суточная доза витамина B_6 , необходимая организму, составляет 2 мг. Поступая с пищей, витамин B_6 легко всасывается в пищеварительном тракте. Недостаточность пиридоксина в организме развивается при заболеваниях ЖКТ, беременности, пожилом возрасте, избыточных физических нагрузках. При дефиците витамина B_6 наблюдаются процессы демиелинизации нервных волокон, приводящей к развитию невропатий [18, 19].

Цианокобаламин поступает в организм с пищей животного происхождения, растительные продукты витамин B_{12} не содержат. Суточная потребность составляет 1–3 мкг/сут. Поступающий с пищей витамин B_{12} напрямую не усваивается организмом, для его перевода во всасываемую форму необходимо присутствие внутреннего фактора Касла, который вырабатывается в желудке. При пероральном приеме дозы от 5 до 50 мкг усваивается не более 1,5 мкг [20]. Столь низкое усвоение витамина B_{12} в норме обуславливает высокие показатели назначаемых терапевтических доз при лечении заболеваний. Дефицит витамина B_{12} проявляется сенсорной полиневропатией, астенией, психическими и когнитивными нарушениями, а также повышением риска развития атеросклероза [21–27]. Основными причинами развития дефицитного состояния являются патология ЖКТ и недостаточное потребление продуктов животного происхождения.

Вернемся к обсуждению клинического случая. Невзирая на отсутствие желаемого эффекта от предшествующего применения НПВП, пациентке был назначен комбинированный препарат Нейродикловит в форме капсул. Каждая капсула Нейродикловита содержит 50 мг диклофенака натрия, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 250 мкг цианокобаламина. Выбор препарата был продиктован наличием у пациентки клинических проявлений как основного, так и сопутствующего заболеваний. Основным заболеванием являлась СМБ, основу которой составлял МФБС. Сопутствующая патология включала ток-

сическую полиневропатию верхних и, в большей степени, нижних конечностей, резидуальную радикулопатию S₁ слева, возможный дефицит витаминов группы В вследствие антибиотикотерапии. Известно, что коррекция дефицита нейротропных витаминов способна замедлить прогрессирование сопутствующего патологического процесса в виде токсической полиневропатии, а у некоторых пациентов добиться и его регресса. Высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на клинические проявления сенсорных полиневропатий [20]. Назначение пероральной формы препарата было обусловлено наличием активных триггерных зон в ягодичных мышцах, что делало невозможным использование инъекционной формы.

Эффективность, безопасность, приемлемый уровень нежелательных явлений при применении Нейродикловита в лечении СМБ был показан в ряде исследований [28–31]. Результаты метаанализа (2020 г.) показали преимущество в виде сокращения длительности обострения на 50% при комбинации диклофенака и витаминов группы В по сравнению с монотерапией диклофенаком в лечении пациентов с поясничной болью [32]. Данный эффект объясняется тем, что один из метаболитов витамина В₁ (тиаминдифосфат) замедляет биотрансформацию диклофенака, усиливая его фармакологическое действие [33]. Целесообразность одновременного применения НПВП и витаминов группы В объясняется еще и тем, что последние обладают собственным анальгетическим эффектом [34, 35]. В ряде исследований было показано потенцирование действия НПВП при совместном использовании с витаминами группы В, что, в свою очередь, позволяет уменьшить суточную и курсовую дозы НПВП и тем самым снизить риск развития НПВП-ассоциированных побочных эффектов [36, 37]. Капсула Нейродикловита содержит кишечнорастворимые гранулы диклофенака с замедленным высвобождением и отдельные гранулы витаминов В₁, В₆ и В₁₂ с немедленным высвобождением. Рекомендуемый суточный прием Нейродикловита составляет 2–3 капсулы, что соответствует 100–150 мг диклофенака. Длительность приема определяется врачом с учетом состояния пациента и рекомендаций по использованию НПВП.

Клинические исследования, проведенные как в России, так и за рубежом, показали высокую эффективность и безопасность применения Нейромультивита в терапии спондилогенной радикулопатии [38, 39], дорсалгии, боли в нижней части спины [20, 34, 35]. Необходимо

отметить, что терапевтические дозировки витаминов В₁ и В₆ (100 и 200 мг соответственно) хорошо абсорбируются за счет активного и пассивного транспорта [33]. В то время как для полноценной абсорбции витамина В₁₂ необходимо присутствие внутреннего фактора Касла, который вырабатывается при пероральном приеме [39]. При парентеральном введении В₁₂ абсорбируется только 10–15% (100–150 мкг) от введенной дозы, что объясняет увеличение разовой дозы препарата до 1 мг по сравнению с 0,2 мг, содержащимися в 1 таблетке [40]. Одна ампула Нейромультивита содержит 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксин гидрохлорида и 1 мг цианокобаламина, в отличие от таблетированной формы, содержащей 100 мг тиамин гидрохлорида, 200 мг пиридоксин гидрохлорида и 0,2 мг цианокобаламина. Инъекционная форма Нейромультивита позволяет достичь эффективной концентрации препарата за короткий промежуток времени, после чего терапия может быть продолжена с использованием таблетированного препарата (ступенчатая терапия) [28, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НПВП являются препаратами первой линии в лечении СМБ. При их назначении необходимо учитывать риски развития нежелательных явлений, соблюдать системность, а в случае хронической боли использовать не в качестве монотерапии, а как один из компонентов комплексной терапии. Дозировка, форма препарата и длительность приема определяются врачом с учетом индивидуальных особенностей каждого клинического случая, общих рекомендаций в отношении НПВП и инструкции по применению конкретного препарата. Использование комбинированного препарата, содержащего НПВП и витамины группы В (Нейродикловит) за счет увеличения эффективности позволяет уменьшить дозировку НПВП и сократить сроки применения препарата и лечения. При лечении хронической СМБ обосновано длительное использование нейротропных препаратов – витаминов группы В на этапе как лечения, так и долечивания. Наличие двух лекарственных форм препарата Нейромультивит позволяет проводить ступенчатую терапию.



Поступила / Received 19.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2021
Принята в печать / Accepted 12.02.2021

Список литературы

- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринев А.Н., Барулин А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;(3):247–265. Режим доступа: https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2206?locale=ru_RU.
- Парфенов В.А. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью. *Медицинский совет*. 2019;(1):40–25. doi: 10.21518/2079-701X-2019-1-40-45.
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An Updated Overview of Clinical Guidelines for the Management of Non-Specific Low Back Pain in Primary Care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075–2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
- Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Specific Low Back Pain in Primary Care: An Updated Overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2.
- Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic Triage for Low Back Pain: A Practical Approach for Primary Care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–273. doi: 10.5694/mja16.00828.
- Heuch I., Foss I.S. Acute Low Back Usually Resolves Quickly but Persistent Low Back Pain Often Persists. *J Physiother*. 2013;59(2):127. doi: 10.1016/S1836-9553(13)70166-8.
- Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об

- эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium Medicum*. 2013;15(9):95–100. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2013/cm2013_9_nevro/bolezni-kostno-myshechnoy-sistemy-v-praktike-2102-vrachey-raznykh-spetsialnostey-struktura-patologii/.
8. Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Губеев Б.Э. Грыжа диска: мифы и реальность. *Практическая медицина*. 2017;(1):101–03. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/gryzha-diska-mify-i-realnost/>.
 9. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. 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.
 10. Иванова М.А., Парфенов В.А., Исайкин А.И. Консервативное лечение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (результаты проспективного наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):59–65. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65.
 11. Ахметов Б.Х., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Губеев Б.Э. Боли в нижней части спины: нюансы диагностики. *Практическая медицина*. 2014;(2):17–20. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_21400002_98414895.pdf.
 12. Исайкин А.И., Исайкина О.Ю. Боли в спине и остеопороз. *РМЖ*. 2019;(9):33–39. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolevoi_sindrom/Boli_v_spine_i_osteoporoz/.
 13. Алешин В.А., Мкртчян Г.В., Буник В.И. Механизмы неkoферментного действия тиамина: белковые мишени и медицинское значение. *Биохимия*. 2019;84(8):1051–1075. doi: 10.1134/S0320972519080013.
 14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(1):40–51. Режим доступа: <https://pharmacokinetics.ru/jour/article/view/7#>.
 15. Geissler C., Powers H. (eds.). *Human Nutrition*. 13th ed. Oxford: Oxford University Press; 2017. 784 p.
 16. Wilson R.G., Davis R.E. Clinical Chemistry of Vitamin B6. *Adv Clin Chem*. 1983; 23: 1–68. doi: 10.1016/s0065-2423(08)60397-2.
 17. Clayton P.T. B(6)-Responsive Disorders: A Model of Vitamin Dependency. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(2–3):317–326. doi: 10.1007/s10545-005-0243-2.
 18. Спиричев В.Б. *Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества*. М.: МЦФЭР; 2004. 239 с.
 19. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (B1, B6, B12) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):39–45. doi: 10.25731/RASP.2019.03.31.
 20. Andrés E., Affenberger S., Vinzio S., Kurtz J.E., Noel E., Kaltenbach G. et al. Food-Cobalamin Malabsorption in Elderly Patients: Clinical Manifestations and Treatment. *Am J Med*. 2005;118(10):1154–1159. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.026.
 21. Blundo C., Marin D., Ricci M. Vitamin B12 Deficiency Associated with Symptoms of Frontotemporal Dementia. *Neurol Sci*. 2011;32(1):101–105. doi: 10.1007/s10072-010-0419-x.
 22. Bopp-Kistler I., Ruegger-Frey B., Grob D., Six P. Vitamin B12 Deficiency in Geriatrics. *Praxis*. 1999;88(45):1867–1875. doi: 10.1007/s10072-010-0419-x.
 23. Gupta P.K., Gupta R.K., Garg R.K., Rai Y., Roy B., Pandey C.M. et al. DTI Correlates of Cognition in Conventional MRI of Normal-Appearing Brain in Patients with Clinical Features of Subacute Combined Degeneration and Biochemically Proven Vitamin B (12) Deficiency. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):872–877. doi: 10.3174/ajnr.A3785.
 24. Wolters M., Ströhle A., Hahn A. Altersassoziierte Veränderungen im Vitamin-B₁₂- und Folsäurestoffwechsel: Prävalenz, Ätiopathogenese und pathophysiologische Konsequenzen. *Z Gerontol Geriatr*. 2004;37(2):109–135. doi: 10.1007/s00391-004-0169-6.
 25. Oh R., Brown D.L. Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67:979–986. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12643357/>.
 26. Roy B., Trivedi R., Garg R.K., Gupta P.K., Tyagi R., Gupta R.K. Assessment of Functional and Structural Damage in Brain Parenchyma in Patients with Vitamin B12 Deficiency: A Longitudinal Perfusion and Diffusion Tensor Imaging Study. *Magn Reson Imaging*. 2015;33(5):537–543. doi: 10.1016/j.mri.2015.02.012.
 27. Ковальчук В.В., Аманова Э.О., Галкин А.С., Молодовская Н.В., Степаненко М.А., Руллис Л.К., Эртман К.А. Комбинированные препараты: возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(19):80–88. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/kombinirovannye_preparaty_vozmozhnost_povysheniya_effektivnosti_i_bezопасnosti_traditsionnoy_terapii.html.
 28. Строков И.А., Дроконова О.О., Ахмеджанова Л.Т. Комбинированная терапия боли в спине витаминами группы В и нестероидными противовоспалительными средствами. *Медицинский совет*. 2013;(12):34–37. Режим доступа: https://med-sovet.pro/jour/article/view/1160?locale=ru_RU.
 29. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Пивоварчик Е.М., Ганжула П.А., Исмаилов А.М., Лисинкер Л.Н. и др. Сравнительная оценка нейродиклорита и диклофенака у пациентов с острым болевым синдромом на фоне грыжи межпозвоночного диска. *Медицина критических состояний*. 2010;(1):34–42. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_15218451_13432900.pdf.
 30. Барулин АЕ, Курушина ОВ, Пучков АЕ. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):38–42. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-38-42.
 31. Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766–781. doi: 10.1093/pm/pnz216.
 32. Smithline H.A., Donnino M., Greenblatt D.J. Pharmacokinetics of High-Dose Oral Thiamine Hydrochloride in Healthy Subjects. *BMC Clin Pharmacol*. 2012;12:4. doi: 10.1186/1472-6904-12-4.
 33. Тынтерова А.М., Рачин А.П., Шаров М.Н., Выговская С.Н., Рачин С.А. Боль в шейном отделе позвоночника: возможности анальгетического эффекта комбинации витаминов группы В. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;4(11):78–80. Режим доступа: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/4aa/78-80.pdf>.
 34. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Повышение эффективности лечения пациентов с дорсалгией с применением нейротропных витаминов. *Нервные болезни*. 2020;(4):64–68. doi: 10.24412/2226-0757-2020-12247.
 35. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *РМЖ*. 2008;(16):35–39. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolevoi_sindrom/Primenenie_vitaminov_gruppy_V_pri_bolyah_v_spine_novye_analgetiki/.
 36. Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;(9):118–123. doi: 10.17116/jnevro201711791118-123.
 37. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;(10):38–43. doi: 10.17116/jnevro201711710138-43.
 38. Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Девликамова Ф.И. Оценка эффективности комплексного препарата витаминов группы В в комбинированной терапии поясничных радикулопатий. *Медицинский совет*. 2020;(21):42–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-42-47.
 39. Carmel R. How I Treat Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214–2221. doi: 10.1182/blood-2008-03-040253.
 40. Metaxas C., Mathis D., Jeger C., Hersberger K.E., Arnet I., Walter P. Early Biomarker Response and Patient Preferences to Oral and Intramuscular Vitamin B12 Substitution in Primary Care: A Randomised Parallel-Group Trial. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14421. doi: 10.4414/smw.2017.14421.

References

1. 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;(3):247–265. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2206?locale=ru_RU.
2. Parfenov V.A. Management of Patients with Chronic Nonspecific Lumbar Pain. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2019;(1):40–45. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-1-40-45.
3. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An Updated Overview of Clinical Guidelines for the Management of Non-Specific Low Back Pain in Primary Care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075–2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
4. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Specific Low Back Pain in Primary Care: An Updated Overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2.
5. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic Triage for Low Back Pain: A Practical Approach for Primary Care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–273. doi: 10.5694/mja16.00828.
6. Heuch I., Foss I.S. Acute Low Back Usually Resolves Quickly but Persistent Low Back Pain Often Persists. *J Physiother*. 2013;59(2):127. doi: 10.1016/S1836-9553(13)70166-8.
7. Karateev A.E. Diseases of the Musculoskeletal System in Practice in 2102 Doctors of Different Specialties: Pathology Structure and Experts' Opinion on the Effectiveness of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (Preliminary Data of CROWN-2 Epidemiological Studies). *Consilium Medicum*. 2013;15(9):95–100. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2013/cm2013_9_nevro/bolezni-kostno-myshechnoy-sistemy-v-praktike-2102-vrachey-raznykh-spetsialnostey-struktura-patologii/.
8. Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Gubeev B.E. Disc Hernia: Myths and Reality. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2017;(1):101–103. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/gryzha-diska-mify-i-realnost/>.

9. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Discogenic Lumbosacral Radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24.
10. Ivanova M.A., Parfenov V.A., Isaikin A.I. Conservative Treatment for Patients with Discogenic Lumbosacral Radiculopathy: Results of a Prospective Follow-Up. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):59–65. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65.
11. Akhmetov B.Kh., Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Gubeev B.E. Pain in the Lower Back: the Nuances of the Diagnosis. *Prakticheskaya meditsina* = *Practical Medicine*. 2014;(2):17–20. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_21400002_98414895.pdf.
12. Isaykina A.I., Isaykina O.Yu. Back Pain and Osteoporosis. *RMZH* = *RMJ*. 2019;(9):33–39. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/bolevoe_sindrom/Boli_v_spine_i_osteoporoz/.
13. Aleshin V.A., Mkrtchyan G.V., Bunik V.I. Mechanisms of Non-Coenzyme Action of Thiamine: Protein Targets and Medical Significance. *Biokhimiya* = *Biochemistry*. 2019;84(8):1051–1075. (In Russ.) doi: 10.1134/S0320972519080013.
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. Synergistic Neuroprotective Effects of Thiamine, Pyridoxine and Cyanocobalamin within the Human Proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(1):40–51. (In Russ.) Available at: <https://pharmacokinetics.ru/jour/article/view/7#>.
15. Geissler C., Powers H. (eds.). *Human Nutrition*. 13th ed. Oxford: Oxford University Press; 2017. 784 p.
16. Wilson R.G., Davis R.E. Clinical Chemistry of Vitamin B6. *Adv Clin Chem*. 1983;23:1–68. doi: 10.1016/s0065-2423(08)60397-2.
17. Clayton P.T. B(6)-Responsive Disorders: A Model of Vitamin Dependency. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2–3):317–326. doi: 10.1007/s10545-005-0243-2.
18. Spirichev V.B. *Vitamins, Vitamin-Like and Mineral Substances*. Moscow: MTSFEHR; 2004. 239 p. (In Russ.).
19. Kukushkin M.L. B Vitamins (B1, B6, B12) in the Complex Therapy of Pain Syndromes. *Rossiyskiy zhurnal boli* = *Russian Journal of Pain*. 2019;17(3):39–45. (In Russ.) doi: 10.25731/RASP.2019.03.31.
20. Andrés E., Affenberger S., Vinzio S., Kurtz J.E., Noel E., Kaltenbach G. et al. Food-Cobalamin Malabsorption in Elderly Patients: Clinical Manifestations and Treatment. *Am J Med*. 2005;118(10):1154–1159. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.026.
21. Blundo C., Marin D., Ricci M. Vitamin B12 Deficiency Associated with Symptoms of Frontotemporal Dementia. *Neurol Sci*. 2011;32(1):101–105. doi: 10.1007/s10072-010-0419-x.
22. Bopp-Kistler I., Ruegger-Frey B., Grob D., Six P. Vitamin B12 Deficiency in Geriatrics. *Praxis*. 1999;88(45):1867–1875. doi: 10.1007/s10072-010-0419-x.
23. Gupta P.K., Gupta R.K., Garg R.K., Rai Y., Roy B., Pandey C.M. et al. DTI Correlates of Cognition in Conventional MRI of Normal-Appearing Brain in Patients with Clinical Features of Subacute Combined Degeneration and Biochemically Proven Vitamin B (12) Deficiency. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):872–877. doi: 10.3174/ajnr.A3785.
24. Wolters M., Ströhle A., Hahn A. Altersassoziierte Veränderungen im Vitamin-B₁₂- und Folsäurestoffwechsel: Prävalenz, Ätiopathogenese und pathophysiologische Konsequenzen. *Z Gerontol Geriatr*. 2004;37(2):109–135. doi: 10.1007/s00391-004-0169-6.
25. Oh R., Brown D.L. Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67:979–986. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12643357>.
26. Roy B., Trivedi R., Garg R.K., Gupta P.K., Tyagi R., Gupta R.K. Assessment of Functional and Structural Damage in Brain Parenchyma in Patients with Vitamin B12 Deficiency: A Longitudinal Perfusion and Diffusion Tensor Imaging Study. *Magn Reson Imaging*. 2015;33(5):537–543. doi: 10.1016/j.mri.2015.02.012.
27. Kovalchuk V.V., Amanova E.O., Galkin A.S., Molodovskaya N.V., Stepanenko M.A., Rullis L.K., Ertman K.A. Combination Drugs: An Opportunity for Increasing Efficacy and Safety for Routine Therapy of Back Pain. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(19):80–88. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/kombinirovannye_preparaty_vozmozhnost_povysheniya_effektivnosti_i_bezopasnosti_traditsionnoy_terapii.html.
28. Stokov I.A., Dronkova O.O., Akhmedzhanova L.T. Combination Therapy of Back Pain with B Vitamins and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2013;(12):34–37. (In Russ.) Available at: https://med-sovet.pro/jour/article/view/1160?locale=ru_RU.
29. Batisheva T.T., Kostenko E.V., Pivovarchik E.M., Gangula P.A., Ismailov A.M., Lisinker L.N. et al. Comparative Evaluation of Neurodiclofenac and Diclofenac in Patients with Acute Pain Syndrome Associated with a Herniated Disc. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy* = *Critical Care Medicine*. 2010;(1):34–42. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_15218451_69663674.pdf.
30. Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Combination Treatment for Acute Non-Specific Low Back Pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):38–42. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-38-42.
31. Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766–781. doi: 10.1093/pm/pnz216.
32. Smithline H.A., Donnino M., Greenblatt D.J. Pharmacokinetics of High-Dose Oral Thiamine Hydrochloride in Healthy Subjects. *BMC Clin Pharmacol*. 2012;12:4. doi: 10.1186/1472-6904-12-4.
33. Tynterova A.M., Rachin A.P., Sharov M.N., Vygovskaya S.N., Rachin S.A. Cervical Spine Pain: Analgesic Effects' Opportunities of B Vitamins Combination. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie* = *RMJ. Medical Review*. 2019;4(11):78–80. (In Russ.) Available at: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/4aa/78-80.pdf>.
34. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Use of Neurotropic Vitamins for Improving Treatment Effectiveness for Patients with Back Pain. *Nervnyye bolezni* = *Nervous Diseases*. 2020;(4):64–68. (In Russ.) doi: 10.24412/2226-0757-2020-12247.
35. Danilov A.B. The Use of B Vitamins for Back Pain: New Analgesics? *RMZH* = *RMJ*. 2008;30(16):35–39. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/bolevoe_sindrom/Primenenie_vitaminov_gruppy_v_pri_bolyah_v_spine_novye_analygetiki/.
36. Shavlovskaya O.A. Neurotropic Effect of B Vitamins in the Complex Treatment of Pain Syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* = *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;(9):118–123 (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201711791118-123.
37. Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Granatov E.V. Evaluation of Efficiency and Safety of Adding Neuromultivit to Basic Therapy of Vertebrogenic Radiculopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* = *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;(10):38–43 (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201711710138-43.
38. Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Devlikamova F.I. Evaluation of the Efficacy of a Vitamin B Complex Supplement in the Combination Treatment of Lumbar Radiculopathy. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2020;(21):42–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-42-47.
39. Carmel R. How I Treat Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214–2221. doi: 10.1182/blood-2008-03-040253.
40. Metaxas C., Mathis D., Jeger C., Hersberger K.E., Arnet I., Walter P. Early Biomarker Response and Patient Preferences to Oral and Intramuscular Vitamin B12 Substitution in Primary Care: A Randomised Parallel-Group Trial. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14421. doi: 10.4414/smw.2017.14421.

Информация об авторах:

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; e-mail: dina.khaibullina@mail.ru

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; e-mail: yuri_maximov@mail.ru

Девликамова Фарид Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Information about the authors:

Dina Kh. Khaibullina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Neurology, Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: dina.khaibullina@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: yuri_maximov@mail.ru

Farida I. Devlikamova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Вестибулярный нейронит

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

Вестибулярный нейронит возникает вследствие поражения вестибулярного нерва и проявляется внезапным и продолжительным приступом вестибулярного головокружения, сопровождающегося тошнотой, рвотой и нарушением равновесия. Обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагноза и лечения вестибулярного нейронита (ВН). Заболевание связывают с избирательным воспалением (вирусного или инфекционно-аллергического генеза) вестибулярного нерва. Роль вируса герпеса 1-го типа подтверждают случаи развития герпетического энцефалита при ВН. В 2020 г. описаны случаи развития ВН у пациентов с COVID-19. При ВН обычно поражается верхняя ветвь вестибулярного нерва, иннервирующая горизонтальный и передний полукружные каналы. Длительность головокружения при ВН колеблется от нескольких часов до нескольких суток. Сроки восстановления вестибулярной функции зависят от степени повреждения вестибулярного нерва, скорости центральной вестибулярной компенсации и выполнения больным вестибулярной гимнастики. Часть пациентов спустя месяцы и даже годы после ВН испытывают существенную неустойчивость. Диагноз «ВН» основывается на клинической картине заболевания, результатах отоневрологического обследования и исключении других заболеваний. Лечение ВН направлено на уменьшение головокружения, тошноты и рвоты и ускорение вестибулярной компенсации. В нашей стране ВН редко диагностируется, что связано с плохой информированностью врачей об этом заболевании. Представлено наблюдение пациента 46 лет с ВН, которому ошибочно был установлен диагноз вертебробазилярной недостаточности, что способствовало длительной нетрудоспособности пациента. Установление правильного диагноза, образовательная работа с пациентом, проведение вестибулярной гимнастики привели к улучшению состояния, регрессу неустойчивости. Обсуждаются вопросы эффективности вестибулярной гимнастики, применения бетажистина с целью ускорения восстановления пациентов с ВН.

Ключевые слова: вестибулярный нейронит, вестибулярная гимнастика, бетажистин, бетажистин с модифицированным высвобождением, восстановление

Для цитирования: Парфенов В.А. Вестибулярный нейронит. *Медицинский совет*. 2021;(2):31–36. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-36.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Vestibular neuronitis

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

Vestibular neuronitis occurs as a result of damage to the vestibular nerve and is manifested by a sudden and prolonged attack of vestibular vertigo, accompanied by nausea, vomiting and imbalance. Questions of etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of VN are discussed. The disease is associated with selective inflammation (viral or infectious-allergic genesis) of the vestibular nerve. The role of herpes simplex virus type 1 is confirmed by cases of herpetic encephalitis in VN. In 2020, cases of VN development in patients with COVID-19 are described. VN usually affects the upper branch of the vestibular nerve, which innervates the horizontal and anterior semicircular canals. The duration of vertigo with VN ranges from several hours to several days. The timing of the restoration of vestibular function depends on the degree of damage to the vestibular nerve, the speed of central vestibular compensation and the patient's performance of vestibular gymnastics. Some patients, months and even years after VN, experience significant instability. The diagnosis of VN is based on the clinical picture of the disease, the results of an otoneurological examination, and the exclusion of other diseases. VN treatment is aimed at reducing dizziness, nausea and vomiting and accelerating vestibular compensation. In our country VN is rarely diagnosed, which is associated with poor awareness of doctors about this disease. The article presents the observation of a 46-year-old patient with VN, who was mistakenly diagnosed with vertebrobasilar insufficiency, which contributed to the patient's long-term disability. Establishing the correct diagnosis, educational work with the patient, conducting vestibular gymnastics led to an improvement in the condition, regression of instability. The issues of the effectiveness of vestibular gymnastics, the use of betahistine to accelerate the recovery of patients with VN are discussed.

Keywords: vestibular neuronitis, vestibular gymnastics, betahistine, modified release betahistine, recovery

For citation: Parfenov V.A. Vestibular neuronitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):31–36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-36.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ведение пациентов с вестибулярным нейронитом (ВН) представляет актуальную проблему не только для неврологов и оториноларингологов, но и для врачей общей практики, потому что пациенты с вестибулярным головокружением, представляющим основное проявление ВН, более чем в половине случаев обращаются к врачам общей практики [1]. Вестибулярное головокружение представляет собой ощущение мнимого вращения или движения (вращения, кружения, падения или раскачивания) окружающих предметов или самого пациента в пространстве; оно часто сопровождается тошнотой, рвотой, нарушением равновесия и нистагмом. Вестибулярное головокружение может быть центральным (вестибулярные ядра ствола и вестибулярные пути головного мозга) или периферическим (вестибулярный нерв и лабиринт) [2]. ВН представляет вторую-третью по частоте (вместе с болезнью Меньера) причину периферического вестибулярного головокружения, существенно уступая только самой частой причине – доброкачественному пароксизмальному позиционному головокружению (ДППГ) [1, 2]. К сожалению, ВН в нашей стране плохо известен не только врачам общей практики, но и неврологам и оториноларингологам, поэтому пациенты с ВН часто не получают эффективного лечения и могут быть длительно инвалидизированы при заболевании, которое имеет благоприятный прогноз [2].

Клиническая картина ВН была описана впервые Эриком Руттином (E. Ruttin) в 1909 г., затем более подробно Карлом Ниленом (C. Nylen) в 1924 г. Термин «ВН» предложен Чарльзом Халлпайком (C. Hallpike) в 1949 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В США ВН диагностируется у 6% пациентов, поступающих в отделение неотложной медицины в связи с головокружением [3]. Среди пациентов, имеющих проявления только вестибулярного головокружения, частота ВН может достигать 22% [3]. Заболевание преимущественно встречается в возрасте 30–60 лет, мужчины и женщины болеют одинаково часто [1–4].

Этиология и патогенез ВН до конца не ясны. Заболевание связывают с избирательным воспалением (вирусного или инфекционно-аллергического генеза) вестибулярного нерва, на что указывают результаты немногочисленных патоморфологических исследований [5]. В пользу вирусной этиологии ВН свидетельствуют нередкое развитие заболевания после перенесенной респираторной вирусной инфекции, эпидемический характер болезни с пиком заболеваемости, приходящимся на конец весны и начало лета, а также описанные в литературе случаи одновременного заболевания нескольких членов семьи [5]. Предполагается, то происходит реактивация вируса в вестибулярном ганглии с последующим распространением на нерв и нарушением его функции. Роль вируса герпеса 1-го типа подтверждают случаи развития герпетического энцефалита при ВН [6]. В 2020 г. описаны случаи развития ВН у пациентов с COVID-19, что также подтверждает вирусную теорию заболевания [7, 8].

При ВН обычно поражается верхняя ветвь вестибулярного нерва, иннервирующая горизонтальный и передний полукружные каналы, а также эллиптический мешочек преддверия лабиринта, на что указывает нередкое сочетание ВН с ДППГ, которое часто обусловлено отолитиазом заднего полукружного канала, иннервируемого нижней ветвью вестибулярного нерва [4]. Значительно реже встречается поражение нижней ветви вестибулярного нерва [9]. Причина преимущественного поражения верхней ветви вестибулярного нерва остается неясной и связывается с анатомическими особенностями [4].

КЛИНИКА И ДИАГНОЗ

ВН проявляется внезапным и продолжительным приступом вестибулярного головокружения, сопровождающегося тошнотой, рвотой и нарушением равновесия [1–4]. Заболеванию может предшествовать респираторная вирусная инфекция. Однако отсутствие инфекции не исключает заболевание; около половины пациентов не отмечают вирусного заболевания до развития ВН [10]. Иногда за несколько часов или дней до развития острого вестибулярного приступа больные испытывают кратковременные эпизоды головокружения или неустойчивости. Симптомы ВН усиливаются при движениях головы или изменении положения тела, однако не провоцируются этим в отличие от ДППГ. Головокружение может уменьшаться при фиксации взора.

При обследовании пациента наблюдается спонтанный нистагм, быстрая фаза которого направлена в сторону здорового уха. Мнимое вращение предметов вокруг больного также в типичном случае направлено в сторону здорового уха. При ходьбе и в пробе Ромберга пациенты обычно отклоняются в сторону пораженного уха. Слух не снижается, если нет сочетанных заболеваний. Отсутствуют симптомы поражения ствола или других отделов головного мозга. Проба Хальмаги обычно положительна на стороне поражения.

Длительность головокружения колеблется от нескольких часов до нескольких суток. Обычно симптомы развиваются в течение нескольких часов, достигают пика по интенсивности в период 24–48 ч, затем постепенно ослабевают. Спонтанный нистагм сохраняется 3–5 дней, однако при использовании очков Френзеля его можно наблюдать еще 2–3 нед. После прекращения головокружения больные на протяжении нескольких суток или недель продолжают испытывать неустойчивость.

Сроки восстановления вестибулярной функции зависят от степени повреждения вестибулярного нерва, скорости центральной вестибулярной компенсации и выполнения больным вестибулярной гимнастики [2, 4]. У многих больных быстрые движения головой могут вызывать осциллопию и легкую непродолжительную неустойчивость в течение длительного времени после перенесенного ВН. Тем не менее даже при отсутствии или неполном восстановлении вестибулярной функции больные обычно не испытывают существенных изменений в повседневной активности за счет вестибулярной компенсации [2].

У многих больных, перенесших ВН, жалобы на головокружение или неустойчивость отражают возникшие функциональные расстройства, которые в настоящее время определяются как персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ) [11, 12]. ВН редко (в 2% случаев) рецидивирует, при повторном заболевании поражается интактный вестибулярный нерв [13]. Если у больного, перенесшего ВН, повторяются приступы позиционного вестибулярного головокружения, то наиболее вероятно развитие ДППГ, которое нередко осложняет течение ВН в отдаленном периоде [2].

Диагноз «ВН» основывается на клинической картине заболевания: острое и относительно длительное (от нескольких часов до нескольких суток) вестибулярное головокружение, сопровождающееся неустойчивостью, горизонтально-торсионным спонтанным нистагмом с осциллопсией, тошнотой и рвотой [2, 4]. Диагноз «ВН» требует исключения других заболеваний; поражение нерва подтверждается калорической пробой, выявляющей вестибулярную гипо- или арефлексию на стороне поражения. При редко встречающемся поражении нижней ветви вестибулярного нерва калорическая проба отрицательная, но ВН подтверждают изменения вызванных вестибулярных потенциалов [9].

Высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (96%) для исключения инсульта обладает специализированное отоневрологическое обследование, которое включает исследование импульса головы (head impulse), оценку нистагма и перекоса (test of skew) [14]. При исследовании импульса головы врач просит пациента повернуть голову на 20% от средней линии вправо, смотреть на него и быстрым движением возвращает голову к средней линии. Затем врач просит повернуть голову пациента на 20% от средней линии влево и повторяет маневр. При ВН пациент во время маневра на стороне поражения (справа или слева) не может фиксировать взор на враче и наблюдается быстрое дополнительное движение глаз от средней линии (саккада). Спонтанный нистагм при ВН горизонтальный или горизонтально-торсионный, при центральном поражении (инсульте) – чаще вертикальный. Для оценки перекоса взгляда врач просит пациента фиксировать на нем взор и попеременно закрывает один, а затем другой глаз пациента. При ВН, в отличие от центрального поражения, не наблюдается отклонения положения глаза во время теста.

КТ и МРТ головного мозга не расцениваются как обязательные методы обследования пациента с типичной клинической картиной ВН, однако МРТ рекомендуется, если пациент имеет факторы риска инсульта и симптомы не разрешаются в течение 48 ч с момента заболевания [15]. КТ и МРТ используются преимущественно для исключения других заболеваний, в частности инфаркта мозга или кровоизлияния в мозг. Если у пациента с клиническими проявлениями ВН не выявляется изменений при КТ или МРТ головного мозга, то это подтверждает диагноз. Имеются данные о том, что косвенные признаки ВН можно обнаружить при использовании высокоразрешающей МРТ (3Т) головного мозга с гадолинием [16], а также при использовании 3D-FLAIR-VISTA-режима МРТ [17].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Проводят с другими состояниями, проявляющимися длительным вестибулярным головокружением [2, 4].

В отличие от ВН острый лабиринтит сопровождается снижением слуха. Перилимфатическая фистула обычно возникает после черепной травмы, баротравмы, сильного кашля или натуживания, сопровождается снижением слуха, подтверждается фистульной пробой.

При подозрении на ДППГ, которое нередко осложняет течение ВН в отдаленном периоде, необходимо проведение диагностических позиционных проб, и, если выявляется ДППГ, требуется его лечение с помощью лечебных маневров [10].

Инсульт в вертебрально-базилярной системе сопровождается другими очаговыми неврологическими расстройствами, поражением головного мозга по данным МРТ [2]. В редких случаях инсульт может проявляться изолированным головокружением, когда другие очаговые неврологические симптомы отсутствуют («вестибулярный псевдонейронит»).

В типичных случаях не возникает проблем с дифференциальным диагнозом с болезнью Меньера, для которой характерны как повторные приступы вестибулярного головокружения, так и шум в ухе, снижение слуха или заложенность в ухе во время приступа головокружения. Продолжительность головокружения при болезни Меньера составляет обычно 30 мин и не превышает 12 ч, что значительно короче длительности головокружения при ВН [4]. Диагностические сложности обычно возникают при первом и продолжительном приступе головокружения у пациентов с болезнью Меньера, особенно если до этого не отмечались шум в ушах, ощущение распирания в ухе и снижение слуха.

ОШИБКИ В ДИАГНОЗЕ

К сожалению, в нашей стране ВН очень редко диагностируется, что во многом связано с плохой информированностью неврологов и врачей других специальностей об этом заболевании [2, 18]. Многим пациентам, страдающим ВН, ошибочно ставится диагноз цереброваскулярного заболевания, вертебрально-базилярной недостаточности, шейного остеохондроза. Во многих случаях быстрое развитие при ВН сильного головокружения, тошноты и рвоты с повышением артериального давления создает ложное впечатление о развитии цереброваскулярного заболевания. Однако обследование этих пациентов, включая МРТ головного мозга, не выявляет признаков инсульта, поэтому обычно им устанавливается диагноз вертебробазиллярной недостаточности. Ошибочно установленные диагнозы способствуют формированию функциональных расстройств и негативно сказываются на качестве жизни пациентов. В качестве примера приводим следующее *клиническое наблюдение*.

Пациент Н., 46 лет, в августе 2019 г. ощутил сильное вращательное головокружение с тошнотой и рвотой, что послужило поводом для экстренной госпитализации. В период пребывания в стационаре, помимо вестибулярной

атаксии, не отмечалось других изменений в неврологическом статусе. Отоневрологическое обследование не проводилось. В соматическом статусе не обнаружено изменений. При МРТ головного мозга, а также при других лабораторных и инструментальных методах обследований не найдено изменений, за исключением признаков дегенеративно-дистрофических изменений при МРТ шейного отдела позвоночника. Выраженность головокружения несколько уменьшилась, пациент был выписан из больницы с диагнозом «Вертебробазилярная недостаточность, шейный остеохондроз». В течение всего следующего года пациент испытывал неустойчивость, не смог полностью вернуться к прежней профессиональной и социальной активности. Проводимое по месту жительства лечение (антиоксиданты, вазоактивные и метаболические средства) не имело положительного эффекта. Из-за опасения повторения головокружения пациент существенно уменьшил свою активность во всех сферах деятельности, значительную часть времени проводил дома. В сентябре 2020 г. пациент находился на обследовании и лечении в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета. При отоневрологическом обследовании выявлены положительная проба Хальмаги справа, положительная проба Унтербергера (поворот вправо на 45°). Позиционные пробы на ДППГ были отрицательные. У пациента не выявлено существенного повышения тревоги и депрессивных расстройств при оценке эмоционального статуса, но отмечена его обеспокоенность возможностью развития инсульта, т. к. у него сложилось впечатление, что перенесенный год назад приступ сильного головокружения представлял «предынсультное состояние». Состояние пациента было расценено как последствие перенесенного правостороннего ВН с формированием в дальнейшем ПППГ. Пациенту были разъяснены суть его состояния (поражение вестибулярного нерва), развитие ПППГ, благоприятный прогноз заболевания и необходимость активной вестибулярной гимнастики. На фоне проведения вестибулярной гимнастики состояние больного существенно улучшилось, он смог вернуться к своей профессиональной деятельности.

Представленное наблюдение демонстрирует типичную ошибку диагностики ВН, что во многом связано с плохой информированностью врачей о ВН, отсутствием отоневрологического обследования. Диагностика ВН требует участия неврологов или оториноларингологов, специализирующихся на головокружении [18]. Специализированное обследование пациента с ВН позволяет не только поставить правильный диагноз, но и провести эффективное лечение, как в представленном наблюдении. К сожалению, в нашей стране недостаточно специалистов по диагностике и лечению головокружения, что негативно сказывается на уровне диагностики и может приводить к длительной неэффективности лечения, как в представленном наблюдении.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ВН благоприятный. Через год относительно небольшая часть (15%) пациентов отмечают неустойчи-

вость и нарушение функционального состояния [10]. Большинство пациентов перестают испытывать головокружение и расстройства равновесия через 1–6 нед. от начала заболевания. При этом периферический вестибулярный аппарат восстанавливается полностью только у половины пациентов [19]. В остальных случаях прекращение головокружения и исчезновение неустойчивости обусловлено центральной вестибулярной компенсацией. ДППГ возникает у 10–15% пациентов в течение нескольких недель после перенесенного ВН и может ошибочно расцениваться как повторение ВН [20]. Сравнительно часто возникает ПППГ, вероятность которого значительно возрастает при несвоевременной диагностике ВН и ошибочном предположении о центральном происхождении головокружения, например вследствие инсульта или вертебрально-базилярной недостаточности [2, 18]. В среднем примерно у четверти пациентов, перенесших различные острые вестибулярные нарушения, включая ВН, в период от 3 до 12 мес. развивается ПППГ [11].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение направлено на уменьшение головокружения, тошноты и рвоты (симптоматическое лечение) и ускорение вестибулярной компенсации [2, 4]. Симптоматическое лечение включает использование препаратов, относящихся к группе вестибулярных супрессантов [2, 4]. Препарат выбора — дименгидринат в дозе 50–100 мг каждые 6 ч. Вместо дименгидрината можно применять метоклопрамид или бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам) и фенотиазины (тизтилперазин). При рвоте используют парентеральный путь введения (диазепам в/м, метоклопрамид в/м, тизтилперазин в/м или ректально в свечах). Длительность применения вестибулярных супрессантов определяется длительностью и тяжестью головокружения; как правило, их не используют более трех дней, поскольку они оказывают седативное действие и замедляют вестибулярную компенсацию [1, 2, 4].

Для ускорения восстановления вестибулярной функции рекомендуют вестибулярную гимнастику, включающую упражнения для стимуляции вестибулярной адаптации [1, 2, 4]. Однако выполнение их на первых порах может быть сопряжено со значительным дискомфортом, поэтому требует образовательной беседы с пациентом, психологической поддержки [18]. Есть данные, что применение метилпреднизолона (в начальной дозе 100 мг с последующим снижением дозы на 20 мг каждые 3 сут.) при ВН приводит к более высокой частоте восстановления вестибулярной функции через год от начала заболевания [21]. При этом начинать прием метилпреднизолона следует в первые три дня заболевания. Тем не менее Кохрановское сообщество на основании метаанализа нескольких соответствующих исследований не выявило достаточных оснований считать кортикостероиды эффективными при ВН [22]. В более позднем исследовании отмечено, что применение преднизолона, назначаемого в первые сутки с момента заболевания по 50 мг/сут в течение 5 дней со снижением дозы в период последующих

5 дней, более эффективно, чем более его позднее применение [23]. Авторы проводят аналогию с эффективностью преднизолона при параличе Белла (невропатии лицевого нерва) и предполагают, что преднизолон при назначении в первые сутки ВН также эффективен, как и при параличе Белла, отмечая при этом необходимость более крупных плацебо-контролируемых исследований.

Применение у больных противогерпетических препаратов (отдельно или в комбинации с метилпреднизолоном) не улучшает процесс восстановления [24].

Для ускорения вестибулярной компенсации в сочетании с вестибулярной гимнастикой можно использовать бетастигин (Бетасерк) по 48 мг/сут [25, 26]. Бетастигин – частичный агонист гистаминовых H1-рецепторов и антагонист гистаминовых H3-рецепторов, он применяется в качестве лекарственного средства, способствующего вестибулярной компенсации и предотвращающего рецидивы различных заболеваний периферической и центральной вестибулярной системы, которые проявляются приступообразным головокружением. При декомпенсации, вызванной развитием ВН, бетастигин может стимулировать восстановление баланса между левой и правой частями вестибулярной системы на уровне вестибулярных ядер ствола мозга, что ведет к прекращению головокружения, даже несмотря на сохраняющееся одностороннее повреждение вестибулярного нерва. Эффективность бетастигина в лечении вестибулярного головокружения была продемонстрирована в международном наблюдательном исследовании OSVaLVD (2005–2006 гг., 1 898 пациентов): общий балл по шкале оценки головокружения через 12 нед. лечения уменьшился на $37,2 \pm 22,7$ [27], при этом в российской популяции – на $39,2 \pm 17,6$ [28]. Эффективность бетастигина при вестибулярном головокружении отмечена и в наблюдательной программе

VIRTUOSO (309 пациентов), по результатам которой положительный эффект от лечения сохранялся и после его отмены в период двухмесячного периода наблюдения, что позволило предположить наличие продолженного эффекта терапии после ее прекращения [29].

При длительном лечении вестибулярного головокружения, в частности при реабилитации пациентов с ВН, удобно использование Бетасерка (бетастигин) длительного высвобождения (Бетасерк Лонг) 48 мг, принимаемого один раз в сутки. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования 264 пациентов с болезнью Меньера или вестибулярным головокружением, включая ВН, показали, что Бетасерк Лонг 48 мг при приеме один раз в сутки не менее эффективен, чем Бетасерк 24 мг при приеме два раза в сутки, по шкале оценки головокружения у пациентов с болезнью Меньера или вестибулярным головокружением и имеет сопоставимый профиль безопасности [30]. Применение Бетасерка Лонг 48 мг один раз в день повышает приверженность пациентов к лечению, что особенно важно при длительной терапии в период реабилитации пациентов с ВН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВН имеет в большинстве случаев благоприятное течение. Информированность неврологов, оториноларингологов и врачей общей практики о диагностике и эффективных методах терапии будет способствовать более эффективному ведению пациентов с этим относительно распространенным заболеванием в общей медицинской практике.



Поступила / Received 18.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021

Принята в печать / Accepted 10.02.2021

Список литературы

- Muncie H.L., Sirmans S.M., James E. Dizziness: Approach to Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):154–162. Available at: <https://aafp.org/afp/2017/0201/p154.html>.
- Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. *Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки*. 3-е изд. М.: МИА; 2019. 208 с.
- Tarnutzer A.A., Berkowitz A.L., Robinson K.A., Hsieh Y.H., Newman-Toker D.E. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *CMAJ*. 2011;183(9):E571–592. doi: 10.1503/cmaj.100174.
- Baloh R.W. Clinical practice. Vestibular neuritis. *N Engl J Med*. 2003;348(11):1027–1032. doi: 10.1056/NEJMc021154.
- Bartual-Pastor J. Vestibular neuritis: etiopathogenesis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2005;126(4):279–281. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16496559>.
- Philpot S.J., Archer J.S. Herpes encephalitis preceded by ipsilateral vestibular neuronitis. *J Clin Neurosci*. 2005;12(8):958–959. doi: 10.1016/j.jocn.2004.11.014.
- Malayala S.V., Raza A. A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus*. 2020;12(6):e8918. doi: 10.7759/cureus.8918.
- Vanaparthi R., Malayala S.V., Balla M. COVID-19-Induced Vestibular Neuritis, Hemi-Facial Spasms and Raynaud's Phenomenon: A Case Report. *Cureus*. 2020;12(11):e11752. doi: 10.7759/cureus.11752.
- Halmagyi G.M., Aw S.T., Karlberg M., Curthoys I.S., Todd M.J. Inferior vestibular neuritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;956:306–313. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02829.x.
- Furman J.M., Cass S.P. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1590–1596. doi: 10.1056/NEJM199911183412107.
- Staab J.P., Eckhardt-Henn A., Horii A., Jacob R., Strupp M., Brandt T., Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191–208. doi: 10.3233/VES-170622.
- Антоненко Л.М., Застенская Е.Н. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136–140.
- Huppert D., Strupp M., Theil D., Glaser M., Brandt T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology*. 2006;67(10):1870–1871. doi: 10.1212/01.wnl.0000244473.84246.76.
- Navi B.B., Kamel H., Shah M.P., Grossman A.W., Wong C., Poisson S.N. et al. Rate and predictors of serious neurologic causes of dizziness in the emergency department. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(11):1080–1088. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.023.
- Kattah J.C., Talkad A.V., Wang D.Z., Hsieh Y.H., Newman-Toker D.E. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009;40(11):3504–3510. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.551234.
- Karlberg M., Annertz M., Magnusson M. Acute vestibular neuritis visualized by 3-T magnetic resonance imaging with highdose gadolinium. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(2):229–232. doi: 10.1001/archotol.130.2.229.
- Park K.M., Shin K.J., Ha S.Y., Park J.S., Kim S.E. A Case of Acute Vestibular Neuritis Visualized by Three-Dimensional FLAIR-VISTA Magnetic Resonance Imaging. *Neuroophthalmology*. 2014;38(2):60–61. doi: 10.3109/01658107.2013.874454.
- Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):56–60.
- Brandt T., Huppert T., Hüfner K., Zingler V.C., Dieterich M., Strupp M. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(1):69–82. doi: 10.3233/RNN-2010-0504.
- Kim Y.H., Kim K.S., Kim K.J., Choi H., Choi J.S., Hwang I.K. Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(11):1172–1177. doi: 10.3109/00016489.2011.593551.

21. Strupp M., Zingler V.C., Arbusow V., Niklas D., Maag K.P., Dieterich M. et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2004;351(4):354–361. doi: 10.1056/NEJMoa033280.
 22. Fishman J.M., Burgess C., Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD008607. doi: 10.1002/14651858.CD008607.pub2.
 23. Sjögren J., Magnusson M., Tjernström F., Karlberg M. Steroids for Acute Vestibular Neuronitis – the Earlier the Treatment, the Better the Outcome? *Otol Neurotol.* 2019;40(3):372–374. doi: 10.1097/MAO.0000000000002106.
 24. Vroomen P. Methylprednisolone, valacyclovir, or both for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2004;351(22):2344–2345. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570684>.
 25. Della Pepa C., Guidetti G., Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(4):208–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18236637>.
 26. Nauta J.J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(5):887–897. doi: 10.1007/s00405-013-2596-8.
 27. Benecke H., Pérez-Garrigues H., Bin Sidek D., Uloziene I., Kuessner D., Sondag E., Theeuwes A. Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: experience in the OSVaLD study. *Int Tinnitus J.* 2010;16(1):14–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21609908>.
 28. Morozova S.V., Alekseeva N.S., Lilenko S.V., Matsnev E.I., Melnikov O.A. Effects and safety profile of betahistine in patients in the Russian contingent of OSVaLD, an open-label observational study in vestibular vertigo. *Int J Gen Med.* 2015;8:47–53. doi: 10.2147/IJGM.S73842.
 29. Parfenov V., Golyk V., Matsnev E., Morozova S.V., Melnikov O.A., Antonenko L.M. et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174114. doi: 10.1371/journal.pone.0174114.
 - Парфенов В.А., Замерград М.В., Казей Д.В., Наута Й. Исследование эффективности и безопасности новой формы бетагистина с модифицированным высвобождением в лечении вестибулярного головокружения и болезни Меньера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12):42–48. doi: 10.17116/jnevro202012012142.
-
- ### References
1. Muncie H.L., Sirmans S.M., James E. Dizziness: Approach to Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2017;95(3):154–162. Available at: <https://aafp.org/afp/2017/0201/p154.html>.
 2. Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Melnikov O.A. Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors. 3th ed. Moscow: MIA; 2019. 208 p. Available at: <https://medknigazservis.ru/product/golovokruzhenie-diagnostika-i-lechenie-rasprostranennye-diagnosticheskie-oshibki>.
 3. Tarnutzer A.A., Berkowitz A.L., Robinson K.A., Hsieh Y.H., Newman-Toker D.E. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *CMAJ.* 2011;183(9):E571–592. doi: 10.1503/cmaj.100174.
 4. Baloh R.W. Clinical practice. Vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2003;348(11):1027–1032. doi: 10.1056/NEJMcp021154.
 5. Bartual-Pastor J. Vestibular neuritis: etiopathogenesis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2005;126(4):279–281. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16496559>.
 6. Philpot S.J., Archer J.S. Herpes encephalitis preceded by ipsilateral vestibular neuronitis. *J Clin Neurosci.* 2005;12(8):958–959. doi: 10.1016/j.jocn.2004.11.014.
 7. Malayala S.V., Raza A. A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus.* 2020;12(6):e8918. doi: 10.7759/cureus.8918.
 8. Vanaparthi R., Malayala S.V., Balla M. COVID-19-Induced Vestibular Neuritis, Hemi-Facial Spasms and Raynaud's Phenomenon: A Case Report. *Cureus.* 2020;12(11):e11752. doi: 10.7759/cureus.11752.
 9. Halmagyi G.M., Aw S.T., Karlberg M., Curthoys I.S., Todd M.J. Inferior vestibular neuritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;956:306–313. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02829.x.
 10. Furman J.M., Cass S.P. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1590–1596. doi: 10.1056/NEJM199911183412107.
 11. Staab J.P., Eckhardt-Henn A., Horii A., Jacob R., Strupp M., Brandt T., Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res.* 2017;27(4):191–208. doi: 10.3233/VES-170622.
 12. Antonenko L.M., Zastenskaya E.N. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):136–140. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140.
 13. Huppert D., Strupp M., Theil D., Glaser M., Brandt T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology.* 2006;67(10):1870–1871. doi: 10.1212/01.wnl.0000244773.84246.76.
 14. Navi B.B., Kamel H., Shah M.P., Grossman A.W., Wong C., Poisson S.N. et al. Rate and predictors of serious neurologic causes of dizziness in the emergency department. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(11):1080–1088. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.023.
 15. Kattah J.C., Talkad A.V., Wang D.Z., Hsieh Y.H., Newman-Toker D.E. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke.* 2009;40(11):3504–3510. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.551234.
 16. Karlberg M., Annertz M., Magnusson M. Acute vestibular neuritis visualized by 3-T magnetic resonance imaging with highdose gadolinium. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(2):229–232. doi: 10.1001/archotol.130.2.229.
 17. Park K.M., Shin K.J., Ha S.Y., Park J.S., Kim S.E. A Case of Acute Vestibular Neuritis Visualized by Three-Dimensional FLAIR-VISTA Magnetic Resonance Imaging. *Neuroophthalmology.* 2014;38(2):60–61. doi: 10.3109/01658107.2013.874454.
 18. Antonenko L.M., Parfenov V.A. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(1):56–60. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
 19. Brandt T., Huppert T., Hüfner K., Zingler V.C., Dieterich M., Strupp M. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. *Restor Neurol Neurosci.* 2010;28(1):69–82. doi: 10.3233/RNN-2010-0504.
 20. Kim Y.H., Kim K.S., Kim K.J., Choi H., Choi J.S., Hwang I.K. Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(11):1172–1177. doi: 10.3109/00016489.2011.593551.
 21. Strupp M., Zingler V.C., Arbusow V., Niklas D., Maag K.P., Dieterich M. et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2004;351(4):354–361. doi: 10.1056/NEJMoa033280.
 22. Fishman J.M., Burgess C., Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD008607. doi: 10.1002/14651858.CD008607.pub2.
 23. Sjögren J., Magnusson M., Tjernström F., Karlberg M. Steroids for Acute Vestibular Neuronitis – the Earlier the Treatment, the Better the Outcome? *Otol Neurotol.* 2019;40(3):372–374. doi: 10.1097/MAO.0000000000002106.
 24. Vroomen P. Methylprednisolone, valacyclovir, or both for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2004;351(22):2344–2345. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570684>.
 25. Della Pepa C., Guidetti G., Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(4):208–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18236637>.
 26. Nauta J.J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(5):887–897. doi: 10.1007/s00405-013-2596-8.
 27. Benecke H., Pérez-Garrigues H., Bin Sidek D., Uloziene I., Kuessner D., Sondag E., Theeuwes A. Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: experience in the OSVaLD study. *Int Tinnitus J.* 2010;16(1):14–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21609908>.
 28. Morozova S.V., Alekseeva N.S., Lilenko S.V., Matsnev E.I., Melnikov O.A. Effects and safety profile of betahistine in patients in the Russian contingent of OSVaLD, an open-label observational study in vestibular vertigo. *Int J Gen Med.* 2015;8:47–53. doi: 10.2147/IJGM.S73842.
 29. Parfenov V., Golyk V., Matsnev E., Morozova S.V., Melnikov O.A., Antonenko L.M. et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174114. doi: 10.1371/journal.pone.0174114.
 30. Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Kazei D.V., Nauta Y.A. Study of the efficacy and safety of a new modified-release betahistine formulation in the treatment of vestibular dizziness and Meniere's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(12):42–48. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012012142.

Информация об авторе:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (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, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Лекарственные и нелекарственные методы лечения головокружения

Л.М. Антоненко, ORCID: 0000-0002-4400-8632, e-mail: luda6917@yandex.ru

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

Резюме

Пациенты с жалобами на головокружение часто обращаются на прием к врачам различных специальностей. Распространенность головокружения в популяции составляет 17–30%. Патогенетической основой головокружения и неустойчивости в большинстве случаев является поражение различных отделов вестибулярного анализатора, при этом самой частой причиной этих жалоб выступает патология периферического отдела вестибулярной системы: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера. Поражение сосудов головного мозга, обусловленное гипертонической церебральной микроангиопатией и церебральным атеросклерозом, также может проявляться головокружением и неустойчивостью. Это могут быть острые нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной артериальной системе, транзиторные ишемические атаки, а также проявления хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии мозга, дисциркуляторной энцефалопатии). Эпизоды рецидивирующего спонтанного вестибулярного головокружения могут быть обусловлены вестибулярной мигренью, которая редко диагностируется в нашей стране. Многообразие причин возникновения жалоб на головокружение и неустойчивость определяет большое количество терапевтических подходов к лечению этих заболеваний. В настоящее время разработаны современные лекарственные и нелекарственные методы лечения пациентов с различными заболеваниями, проявляющимися головокружением и неустойчивостью. Наиболее эффективен комплексный терапевтический подход, который сочетает нелекарственную терапию, включающую вестибулярную гимнастику, тренировки на стабиллографической платформе с биологической обратной связью по опорной реакции, и лекарственные средства, способствующие уменьшению выраженности, длительности и частоты возникновения приступов головокружения, а также ускорению вестибулярной компенсации. Во многих исследованиях показана эффективность препаратов, способствующих улучшению микроциркуляции, для профилактического лечения различных причин головокружения и неустойчивости.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, вестибулярная мигрень

Для цитирования: Антоненко Л.М. Лекарственные и нелекарственные методы лечения головокружения. *Медицинский совет*. 2021;(2):39–44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-39-44.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Drug and non-drug treatments of vertigo

Ludmila M. Antonenko, ORCID: 0000-0002-4400-8632, e-mail: luda6917@yandex.ru

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

Abstract

Patients with complaints of “dizziness” often make an odyssey of visits to physicians belonging to various specialties. The prevalence of vertigo in the population is 17–30%. In most cases, disorders of various areas of the vestibular analyzer form the pathogenetic basis of vertigo and unsteadiness, while the most common cause of these complaints is the pathology of the peripheral area of the vestibular system: benign paroxysmal positional vertigo, vestibular neuronitis, Meniere's disease. The cerebral vessel disease caused by hypertensive cerebral microangiopathy and cerebral atherosclerosis can also manifest by vertigo and unsteadiness. They can be represented by acute cerebrovascular disorders in the vertebrobasilar arterial system, transient ischemic attacks, as well as manifestations of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy). Episodes of recurrent spontaneous vestibular vertigo can be caused by vestibular migraine, which is rarely diagnosed in our country. The variety of reasons for complaints of vertigo and unsteadiness defines many therapeutic approaches to the treatment of these diseases. In recent times, modern drug and non-drug approaches to the treatment have been developed for patients with various diseases manifested by vertigo and unsteadiness. The most effective treatment is a comprehensive therapeutic approach that combines non-drug therapy, including vestibular gymnastics, training on the stabilographic platform with biofeedback according to the support reaction, and drugs that help reduce the severity, duration, and frequency of vertigo attacks, as well as accelerate vestibular compensation. Many studies have shown the efficacy of drugs enhancing microcirculation used for the prophylactic treatment of various causes of vertigo and unsteadiness.

Keywords: benign paroxysmal positional vertigo, vestibular neuronitis, Meniere's disease, vestibular migraine

For citation: Antonenko L.M. Drug and non-drug treatments of vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):39–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-39-44

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

ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность жалоб на головокружение и неустойчивость, которые встречаются, по разным источникам, у 5–30% взрослого населения, обуславливает высокую актуальность разработки эффективных методов лечения заболеваний, которые проявляются этими синдромами [1, 2]. Наиболее частыми причинами вестибулярных нарушений служат доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), вестибулярная мигрень, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит [2]. Для эффективного лечения пациентов с вестибулярными нарушениями необходима правильная диагностика основного заболевания, которая, к сожалению, в нашей стране во многих случаях бывает ошибочной [3]. Пациенты длительное время могут испытывать приступы периферического вестибулярного позиционного головокружения как проявление ДППГ, при этом им часто ошибочно диагностируется «шейный остеохондроз с компрессией позвоночных артерий», рекомендуется избегать движений головой, чтобы «не передавить позвоночную артерию и не спровоцировать инсульт», носить фиксирующий воротник Шанца и т.д. Подобные рекомендации способствуют закреплению ограничительных стратегий поведения пациента, усилению тревоги и формированию эмоциональных нарушений. При этом не устанавливаются истинные причины головокружения, не проводится их эффективное лечение [3, 4].

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ПРИЧИН ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

Жалобы на головокружение и неустойчивость при ходьбе часто беспокоят больных с артериальной гипертензией (АГ) и цереброваскулярной болезнью (ЦВБ). Широкая распространенность АГ, составляющая в настоящее время 30–45% среди взрослого населения, представляет собой значимую медико-социальную проблему, поскольку относится к ведущим факторам риска развития гипертонической церебральной ангиопатии [5]. Однако часто жалобы на головокружение у пациентов с ЦВБ могут быть обусловлены не сосудистым поражением головного мозга, а заболеваниями периферического отдела вестибулярной системы, тревожными расстройствами, синдромом множественной сенсорной недостаточности [3–5]. Для правильной диагностики и лечения причин головокружения и неустойчивости у пациентов с ЦВБ необходимо проведение нейровестибулярного обследования, видеонистагмографии, оценка состояния периферической нервной системы. Характерными нарушениями для ЦВБ служит ощущение неустойчивости, пошатывание при ходьбе, усиливающееся при усложнении двигательной задачи: поворотах, наклонах, отклонении назад, ускорении движения, ходьбе по узким проходам. У пациентов пожилого и старческого возраста нарушение устойчивости часто сопровождается падениями. Это обусловлено сосудистым поражением передних отделов головного мозга, которые обеспечивают контроль устойчивости во время движе-

ния [5, 6]. АГ служит одной из основных причин церебральной микроангиопатии, под воздействием повышенного артериального давления происходят изменения стенки артерий с развитием гипертрофии и липоглианоза [5–7]. Значительные изменения претерпевает микроциркуляторное русло, уменьшается число функционирующих капилляров, происходит коллагеноз мелких вен, что приводит к снижению перфузии головного мозга. Развивается поражение эндотелиальных клеток и формирование микроаневризм, которые при разрывах вызывают локальную воспалительную реакцию [5–7]. Важно при лечении головокружения и неустойчивости, обусловленных ЦВБ, использовать препараты для коррекции расстройств микроциркуляции [5].

Следует отметить, что рецидивирующее вестибулярное головокружение без сочетанных очаговых неврологических симптомов крайне редко может быть вызвано острым поражением церебральных артерий, чаще всего оно является проявлением ДППГ или вестибулярной мигрени [3, 8–10]. Трудности дифференциального диагноза может вызывать то, что у пациентов с АГ приступ ДППГ может провоцировать подъем артериального давления. Сочетание повышения артериального давления и вестибулярного головокружения часто ошибочно расценивается как проявление ТИА или инсульта [3, 10]. ДППГ обусловлено попаданием отолитов (кристаллов карбоната кальция) в каналы вестибулярного лабиринта. Характерный приступ ДППГ проявляется вращательным головокружением при изменении положения головы, которое сопровождается тошнотой, реже рвотой. Продолжительность острого приступа головокружения может быть до нескольких минут, при этом головокружение сопровождается периферическим позиционным нистагмом. Диагностика ДППГ проводится с помощью проведения позиционных проб. Проба Дикса – Холлпайка специфична для поражения заднего и переднего полукружных каналов. Проба МакКлюра – Пагини позволяет выявить отолитиаз горизонтального полукружного канала [2–4, 10]. Для проведения проб Дикса – Холлпайка и МакКлюра – Пагини не обязательно наличие видеонистагмографа. Периферический позиционный нистагм в большинстве случаев можно увидеть при клиническом нейровестибулярном обследовании, что позволяет уже при первичном осмотре провести дифференциальный диагноз между ДППГ и острым сосудистым поражением головного мозга.

Часто возникают трудности при проведении дифференциального диагноза между приступом вестибулярной мигрени и ТИА. Поскольку при вестибулярной мигрени приступ головокружения возникает спонтанно, продолжается от нескольких минут до нескольких часов, сопровождается тошнотой, рвотой, неустойчивостью, его часто ошибочно расценивают как проявление ТИА в вертебрально-базилярной артериальной системе. Хотя вестибулярная мигрень относится к часто встречающейся патологии с распространенностью в популяции около 3% [4, 11, 12], в нашей стране она диагностируется крайне редко. Для диагностики и подбора терапии важным аспектом служит

тщательный сбор анамнеза: уточнение длительности и частоты приступов головокружения, сочетание с тошнотой, фото- или фонофобией, зрительной аурой, головной болью; уточнение характера головной боли. Мигренозная головная боль характеризуется не менее чем двумя из следующих признаков: 1) односторонняя локализация; 2) пульсирующий характер; 3) средняя или выраженная интенсивность; 4) усиление при обычной физической нагрузке. В большинстве случаев при вестибулярной мигрени возникновение головной боли предшествует появлению приступов головокружения [13–16]. Не вызывает особой сложности форма вестибулярной мигрени, при которой головная боль и головокружение всегда присутствуют одновременно. Значительно реже головокружение может предшествовать возникновению приступов головной боли и на протяжении нескольких лет проявляться только спонтанным рецидивирующим головокружением. Также описаны редкие случаи рецидивирующих приступов головокружения без головной боли [14, 15]. Эти формы вестибулярной мигрени наиболее сложны для диагностики. Также определенные сложности возникают при проведении дифференциального диагноза между приступами вестибулярной мигрени и болезнью Меньера, особенно с учетом коморбидности этих заболеваний. Для диагностики болезни Меньера важным аспектом служит тщательный сбор анамнеза, поскольку прежде всего это рецидивирующие приступы головокружения, сочетающиеся с постепенным ступенеобразным снижением слуха преимущественно на низкие частоты. Приступы головокружения длятся до нескольких часов, сопровождаются тошнотой, рвотой, возникают спонтанно в любое время суток. Сопутствующими симптомами в период приступа головокружения могут быть нарастающий шум и неприятные ощущения заложенности или давления в ухе, снижение слуха [2–4, 17, 18]. Ранняя диагностика и подбор адекватных методов лекарственной и нелекарственной терапии позволяют значительно уменьшить частоту приступов, увеличить длительность периодов ремиссии и предотвратить прогрессирование нейросенсорной тугоухости [2–4, 17, 18].

К частым причинам вестибулярных нарушений относится вестибулярный нейронит [2–4, 17, 18]. В отличие от ДППГ, вестибулярной мигрени, болезни Меньера вестибулярный нейронит проявляется единичным острым приступом сильного вращательного головокружения длительностью от нескольких часов до нескольких суток. Головокружение сопровождается тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе, которая может сохраняться от нескольких недель до нескольких месяцев. Головокружение резко усиливается при движении головой. Характерно появление спонтанного горизонтально-ротаторного нистагма и ощущения подергивания, иллюзии движения окружающего пространства – осциллопии, которая возникает в результате нарушения фиксации изображения на сетчатке глаза. Механизм фиксации изображения на сетчатке обусловлен вестибуло-окулярным рефлексом, который поражается при вестибулярном нейроните. Выпадение вестибуло-окулярного рефлекса на стороне поражения диагности-

руется с помощью пробы Хальмаги при клиническом нейровестибулярном обследовании. Подтверждением периферической вестибулярной гипо- и арефлексии служит снижение реакции вестибулярного лабиринта на калорическую стимуляцию при калорической пробе [2–4, 17, 18]. Наибольшие затруднения возникают при проведении дифференциальной диагностики вестибулярного нейронита и инсульта в вертебрально-базиллярной артериальной системе. Ошибочная диагностика острого сосудистого поражения головного мозга у пациентов с вестибулярным нейронитом приводит к выбору ошибочной тактики ведения пациента с соблюдением строгого постельного режима. Такая тактика при вестибулярном нейроните значительно замедляет процесс восстановления вестибулярной функции и увеличивает выраженность остаточного вестибулярного дефицита [2–4, 17].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ И НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРИЧИН ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

Эффективность лечения пациентов с головокружением и неустойчивостью обусловлена своевременностью и правильностью диагностики причин возникновения этих жалоб. В лечении ДППГ наиболее эффективны нелекарственные методы, к которым относится проведение врачом лечебных репозиционных маневров [2–4, 9, 17, 18]. В процессе проведения репозиционного маневра происходит перемещение (репозиция) отолитов из полукружных каналов лабиринта в область преддверия, где они подвергаются резорбции. В многочисленных исследованиях был продемонстрирован высокий терапевтический эффект репозиционных маневров. При правильном выполнении лечебных маневров Семонта и Эпли они позволяют добиться значительного улучшения состояния у 90% пациентов с ДППГ в течение недели [2–4, 10, 17, 18]. Несколько менее эффективны лечебные упражнения Брандта – Даррофа, которые рекомендуются для самостоятельного выполнения пациентом в домашних условиях. Механизм лечебного действия упражнений Брандта – Даррофа основан на улучшении циркуляции эндолимфы в системе полукружных каналов вестибулярных лабиринтов, что способствует постепенному растворению и выведению отолитовых частиц в область преддверия лабиринта. Также регулярное выполнение гимнастики приводит к ослаблению выраженности головокружения за счет уменьшения реакции вестибулярных рецепторов на повторное слабое раздражение вестибулярного аппарата в процессе выполнения упражнений [2–4, 10, 17–19]. Для улучшения терапевтического эффекта на период выполнения гимнастики Брандта – Даррофа целесообразно назначение лекарственных препаратов, которые ослабляют выраженность головокружения и тошноты в период выполнения упражнений, поскольку выраженное вестибулярное головокружение очень тяжело субъективно переживается пациентами и может послужить причиной прекращения занятий. В качестве лекарственной

терапии могут использоваться препараты бетастигина, демингидроната натрия [2–4, 18–21].

Лечение пациентов с вестибулярной мигренью включает в себя подбор препаратов для купирования острого приступа головокружения и назначение профилактического лечения для предупреждения возникновения повторных приступов. Для симптоматического лечения приступов вестибулярной мигрени могут использоваться триптаны, при этом хорошую эффективность в проведенных исследованиях показали суматриптан и золмитриптан [11, 12, 14, 15, 22]. Для купирования головной боли могут использоваться нестероидные противовоспалительные средства, триптаны, препараты дигидроэрготамина, бензодиазепины [11–15]. Подбор препаратов для профилактического лечения вестибулярной мигрени зависит от частоты и выраженности приступов [11–13, 15]. С профилактической целью могут использоваться бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, антиконвульсанты, ацетазолamid [23, 24]. К нелекарственным методам профилактики вестибулярной мигрени относятся оптимизация режима труда и отдыха, умеренная регулярная физическая активность, методики релаксации, уменьшение стрессовых нагрузок, рациональная и когнитивно-поведенческая психотерапия [11, 15].

В лечении болезни Меньера, как и вестибулярной мигрени, выделяют мероприятия, направленные на купирование острого приступа головокружения и профилактическую терапию. Для купирования острого приступа болезни Меньера используют препараты демингидроната натрия, бетастигина гидрохлорид, противорвотные средства, диуретики, бензодиазепины [2–4, 17, 18]. Особое внимание следует уделять профилактическому лечению, которое наиболее эффективно при сочетании лекарственных и нелекарственных методов лечения. К лекарственным препаратам для профилактики приступов головокружения при болезни Меньера относятся бетастигина гидрохлорид, ацетазолamid [2–4, 17, 18]. Нелекарственная терапия включает в себя назначение бессолевой диеты (ограничение соли до 1–1,5 г/сут), вестибулярной гимнастики, которая способствует более быстрому и полному восстановлению вестибулярной системы. Комплекс упражнений для вестибулярной гимнастики целесообразно подбирать индивидуально, учитывая особенности вестибулярной дисфункции, эмоциональное и физическое состояние пациентов с болезнью Меньера [2–4, 17, 19, 25].

Лечение вестибулярного нейронита наиболее эффективно при сочетании лекарственных и нелекарственных методов. Из лекарственных препаратов в остром периоде целесообразно назначение глюкокортикоидов коротким курсом, вестибулолитических и противорвотных средств. Особое значение для лечения вестибулярного нейронита отводится нелекарственным методам, таким как вестибулярная гимнастика, эффективность которой имеет высокий уровень доказательности [2–4, 17, 19, 25]. Занятия вестибулярной гимнастикой необходимо начинать уже через 3–4 дня после начала заболевания [2–4, 17, 19, 25]. Вестибулярная гимнастика включает в себя упражнения

с плавными следящими движениями глазных яблок и быстрым переводением взгляда с объекта на объект, которые способствуют улучшению динамической остроты зрения [2–4, 17, 19]. Для тренировки устойчивости используют упражнения на поддержание равновесия с постепенным повышением нагрузки на остаточную вестибулярную функцию [2–4, 17, 19, 25].

В настоящее время для улучшения восстановления вестибулярной функции разработаны нелекарственные методы лечения с использованием тренировок на стабилографической платформе с биологической обратной связью по опорной реакции. Эти системы позволяют в игровой форме тренировать устойчивость, используя зрительный контроль, при этом пациент может изменять свое положение на платформе, что способствует формированию новых эффективных стратегий поддержания равновесия [2–4, 18]. Следует отметить, что использование нелекарственных методов лечения, таких как вестибулярная гимнастика, тренировки с биологической обратной связью по опорной реакции, при различных заболеваниях, проявляющихся головокружением и неустойчивостью, способствует ускорению процессов вестибулярной компенсации, предупреждению формирования патологических поведенческих реакций, таких как ограничение движений головы, избегающее поведение. Это очень важно, поскольку длительно существующее ощущение головокружения и неустойчивости у пациента может стать причиной развития тревожно-депрессивных расстройств, которые замедляют процесс восстановления вестибулярной системы и могут привести к развитию персистирующего постурального перцептивного головокружения [18, 26–34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения головокружения и неустойчивости зависит от правильной диагностики причины этих нарушений, использования для лекарственной терапии препаратов, способствующих уменьшению выраженности головокружения и улучшению нейропластических процессов в головном мозге за счет влияния на метаболические процессы и на систему микроциркуляции [35–38]. Способность центральной нервной системы формировать новые межнейрональные связи взамен утраченных лежит в основе вестибулярной компенсации [38–40]. Целесообразность комплексной терапии головокружения с сочетанием лекарственных и нелекарственных методов лечения продемонстрирована многими исследованиями. При этом отмечается более быстрый регресс вестибулярных нарушений и уменьшение выраженности остаточного вестибулярного дефицита у большинства пациентов [39–40]. Вестибулярная гимнастика относится к высокоэффективным методам лечения, особенно при непрогрессирующих односторонних вестибулопатиях. Эффективность лечения во многом определяется сроками начала, эмоциональным состоянием пациента, его приверженностью к терапии [35–40].



Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2021
Принята в печать / Accepted 02.02.2021

Список литературы

1. Neuhauser H.K., von Brevern M., Radtke A., Lezius F., Feldmann M., Ziese T., Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898–904. doi: 10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d.
2. Brandt T., Dieterich M., Strupp M. *Vertigo and dizziness: common complains*. London: Springer; 2004. 503 p. doi: 10.1007/b138527.
3. Антоненко Л.М. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):76–80. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-76-80.
4. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Реабилитация пациентов с вестибулярными нарушениями. *Медицинский совет*. 2017;(1 Suppl.): 33–37. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-33-37.
5. Антоненко Л.М., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Когнитивные нарушения, головокружение и неустойчивость у пациентов с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):92–97. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-92-97.
6. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35(2):386–388. doi: 10.1161/01.STR.00000115301.12426.2B.
7. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Парфенов В.А. Дифференциальная диагностика и лечение головокружения у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2005;77(1):56–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9133810>
9. Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Диагностика и лечение пациентов с диагнозом «вертебрально-базиллярная недостаточность». *Медицинский совет*. 2014;(17):81–85. doi: 10.21518/2079-701X-2014-17-81-85.
10. Лебедева Н.В., Замерград М.В., Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Диагностика и лечение больных с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением в повседневной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):57–61. doi: 10.17116/terarkh201789157-61.
11. Balaban C.D., Jacob R.G., Furman J.M. Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(3):379–394. doi: 10.1586/ern.11.19.
12. Felisati G., Pipolo C., Portaleone S. Migraine and vertigo: two diseases with the same pathogenesis? *Neurol Sci*. 2010;31:107–109. doi: 10.1007/s10072-010-0299-0.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. doi: 10.1177/0333102413485658.
14. Sohn J.H. Recent advances in the understanding of vestibular migraine. *Behav Neurol*. 2016;2016:1801845. doi: 10.1155/2016/1801845.
15. Yollu U., Uluduz D.U., Yilmaz M., Yener H.M., Akil F., Kuzu B. et al. Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(2):225–233. doi: 10.1111/coa.12699.
16. Lempert T., Olesen J., Furman J., Waterston J., Seemungal B., Carey J. et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167–172. doi: 10.3233/VES-2012-0453.
17. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. *Головокружение: диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки*. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 190 с.
18. Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):56–60. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-56-60.
19. Замерград М.В. Вестибулярная реабилитация. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(2):19–22. doi: 10.14412/2074-2711-2009-33.
20. Parfenov V.A., Golyk V.A., Matsnev E.I., Morozova S.V., Melnikov O.A., Antonenko L.M. et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174114. doi: 10.1371/journal.pone.0174114.
21. Helminski J.O., Zee D.S., Janssen I., Hain T.C. Effectiveness of particle repositioning maneuvers in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *Phys Ther*. 2010;90(5):663–678. doi: 10.2522/ptj.20090071.
22. Neuhauser H., Radtke A., von Brevern M., Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(5):882–883. doi: 10.1212/01.wnl.0000049476.40047.a3.
23. Perez A.J., Jardine D.A., Gille T.M., Conley G.S. Topiramate for the Management of Vestibular Migraine. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2013;149(2Suppl.):238. doi: 10.1177/0194599813496044a291.
24. Qelebisoy N., Gokgay F., Karahan C., Bilgen C., Kirazlı T., Karapolat H., Köse T. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):2947–2951. doi: 10.1007/s00405-015-3874-4.
25. Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1651–1659. doi: 10.1185/030079906X115694.
26. Антоненко Л.М., Застенская Е.Н. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136–140. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140.
27. Lee J.O., Lee E.S., Kim J.S., Lee Y.-B., Jeong Y., Choi B.S. et al. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(8):3340–3353. doi: 10.1002/hbm.24080.
28. Антоненко Л.М. Психогенное головокружение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):50–54. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-50-54.
29. Popkirov S., Staab J.P., Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): A common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018;18(1):5–13. doi: 10.1136/practneurol-2017-001809.
30. Xue H., Chong Y., Jiang Z.D., Liu Z.L., Ding L., Yang S.L. et al. Etiological analysis on patients with vertigo or dizziness. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98(16):1227–1230. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.008.
31. Dieterich M., Staab J.P. Functional dizziness: From phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):107–113. doi: 10.1097/WCO.0000000000000417.
32. Застенская Е.Н., Антоненко Л.М., Баинов А.Н. Коморбидные нарушения и их коррекция при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(1):48–52. doi: 10.20953/1817-7646-2020-1-48-52.
33. Popkirov S., Stone J., Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(12):50. doi: 10.1007/s11940-018-0535-0.
34. Staab J.P., Eckhardt-Henn A., Horii A., Jacob R., Strupp M., Brandt T., Bronstein A.J. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191–208. doi: 10.3233/VES-170622.
35. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Вестибулярное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):125–130. doi: 10.17116/jnevro2020120061125.
36. Uncie H., Sirman M.S., James E. Dizziness: Approach to evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):154–162. Available at: <https://aafp.org/afp/2017/0201/p154.html>.
37. Heinrichs N., Edler C., Eskens S., Mielczarek M., Moschner C. Predicting Continued Dizziness After an Acute Peripheral Vestibular Disorder. *Psychosom Med*. 2007;69(7):700–707. doi: 10.1097/PSY.0b013e318151a4dd.
38. Staab J., Balaban C., Furman J. Threat Assessment and Locomotion: Clinical Applications of an Integrated Model of Anxiety and Postural Control. *Semin Neurol*. 2013;33(3):297–306. doi: 10.1055/s-0033-1356462.
39. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):56–60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
40. Hall C.D., Herdman S.J., Whitney S.L., Cass S.P., Clendaniel R.A., Fife T.D. et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: An evidence-based clinical practice guideline: From the American physical therapy association neurology section. *J Neurol Phys Ther*. 2016;40(2):124–155. doi: 10.1097/NPT.0000000000000120.

References

1. Neuhauser H.K., von Brevern M., Radtke A., Lezius F., Feldmann M., Ziese T., Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898–904. doi: 10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d.
2. Brandt T., Dieterich M., Strupp M. *Vertigo and dizziness: common complains*. London: Springer; 2004. 503 p. doi: 10.1007/b138527.
3. Antonenko L.M. Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya,*

- psikhosomatika = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):76–80. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-76-80.
4. Antonenko L.M. Rehabilitation of patients with vestibular disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1 araSuppl.):33–37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-33-37.
 5. Antonenko L.M., Vakhnina N.V., Gromova D.O. Cognitive impairment, dizziness, and unsteadiness in hypertensive patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):92–97. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-92-97.
 6. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35(2):386–388. doi: 10.1161/01.STR.0000115301.12426.2B.
 7. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 8. Parfenov V.A. Differential diagnosis and treatment of vertigo in hypertensive patients. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2005;77(1):56–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9133810>.
 9. Parfyonov V.A., Antonenko L.M. Diagnosis and treatment of patients diagnosed with vertebrobasilar insufficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(17):81–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-17-81-85.
 10. Lebedeva N.V., Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Antonenko L.M. Diagnosis and treatment of benign paroxysmal positional vertigo in common clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(1):57–61. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789157-61.
 11. Balaban C.D., Jacob R.G., Furman J.M. Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(3):379–394. doi: 10.1586/ern.11.19.
 12. Felisati G., Pipolo C., Portaleone S. Migraine and vertigo: two diseases with the same pathogenesis? *Neurol Sci*. 2010;31:107–109. doi: 10.1007/s10072-010-0299-0.
 13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. doi: 10.1177/0333102413485658.
 14. Sohn J.H. Recent advances in the understanding of vestibular migraine. *Behav Neurol*. 2016;2016:1801845. doi: 10.1155/2016/1801845.
 15. Yollu U., Uluduz D.U., Yilmaz M., Yener H.M., Akil F., Kuzu B. et al. Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(2):225–233. doi: 10.1111/coa.12699.
 16. Lempert T., Olesen J., Furman J., Waterston J., Seemungal B., Carey J. et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167–172. doi: 10.3233/VES-2012-0453.
 17. Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Melnikov O.A. *Vertigo: diagnosis, treatment, common diagnostic errors*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 190 p. (In Russ.).
 18. Parfenov V.A., Antonenko L.M. Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):56–60. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-56-60.
 19. Zamergrad M.V. Vestibular rehabilitation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(2):19–22. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2009-33.
 20. Parfenov V.A., Golyk V.A., Matsnev E.I., Morozova S.V., Melnikov O.A., Antonenko L.M. et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174114. doi: 10.1371/journal.pone.0174114.
 21. Helmski J.O., Zee D.S., Janssen I., Hain T.C. Effectiveness of particle repositioning maneuvers in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *Phys Ther*. 2010;90(5):663–678. doi: 10.2522/ptj.20090071.
 22. Neuhauser H., Radtke A., von Brevern M., Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(5):882–883. doi: 10.1212/01.wnl.0000049476.40047.a3.
 23. Perez A.J., Jardine D.A., Gille T.M., Conley G.S. Topiramate for the Management of Vestibular Migraine. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2013;149(2 Suppl.):238. doi: 10.1177/0194599813496044a291.
 24. Qelebisoy N., Gogkay F., Karahan C., Bilgen C., Kirazlı T., Karapolat H., Köse T. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):2947–2951. doi: 10.1007/s00405-015-3874-4.
 25. Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1651–1659. doi: 10.1185/030079906X115694.
 26. Antonenko L.M., Zastenskaya E.N. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):136–140. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140.
 27. Lee J.O., Lee E.S., Kim J.S., Lee Y.-B., Jeong Y., Choi B.S. et al. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(8):3340–3353. doi: 10.1002/hbm.24080.
 28. Antonenko L.M. Psychogenic dizziness. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):50–54. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-50-54.
 29. Popkirov S., Staab J.P., Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): A common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018;18(1):5–13. doi: 10.1136/practneurol-2017-001809.
 30. Xue H., Chong Y., Jiang Z.D., Liu Z.L., Ding L., Yang S.L. et al. Etiological analysis on patients with vertigo or dizziness. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98(16):1227–1230. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.008.
 31. Dieterich M., Staab J.P. Functional dizziness: From phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):107–113. doi: 10.1097/WCO.0000000000000417.
 32. Zastenskaya E.N., Antonenko L.M., Barinov A.N. Comorbidities and their correction in patients with persistent postural perceptual dizziness. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(1):48–52. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2020-1-48-52.
 33. Popkirov S., Stone J., Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(12):50. doi: 10.1007/s11940-018-0535-0.
 34. Staab J.P., Eckhardt-Henn A., Horii A., Jacob R., Strupp M., Brandt T., Bronstein A.J. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191–208. doi: 10.3233/VES-170622.
 35. Antonenko L.M., Parfenov V.A. Vestibular vertigo. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):125–130. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2020120061125.
 36. Uncie H., Sirman M.S., James E. Dizziness: Approach to evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):154–162. Available at: <https://aafp.org/afp/2017/0201/p154.html>.
 37. Heinrichs N., Edler C., Eskens S., Mielczarek M., Moschner C. Predicting Continued Dizziness After an Acute Peripheral Vestibular Disorder. *Psychosom Med*. 2007;69(7):700–707. doi: 10.1097/PSY.0b013e318151a4dd.
 38. Staab J., Balaban C., Furman J. Threat Assessment and Locomotion: Clinical Applications of an Integrated Model of Anxiety and Postural Control. *Semin Neurol*. 2013;33(3):297–306. doi: 10.1055/s-0033-1356462.
 39. Antonenko L.M., Parfenov V.A. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):56–60. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
 40. Hall C.D., Herdman S.J., Whitney S.L., Cass S.P., Clendaniel R.A., Fife T.D. et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: An evidence-based clinical practice guideline: From the American physical therapy association neurology section. *J Neurol Phys Ther*. 2016;40(2):124–155. doi: 10.1097/NPT.0000000000000120.

Информация об авторе:

Антоненко Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: luda6917@yandex.ru

Information about the author:

Ludmila M. Antonenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: luda6917@yandex.ru

Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств

Д.А. Гришина✉, ORCID: 0000-0003-2424-3245, e-mail: dstepkina@mail.ru

А.Б. Локшина, ORCID: 0000-0001-9467-6244, e-mail: aloksh@mail.ru

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

Резюме

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах. Наряду с острыми нарушениями мозгового кровообращения большое медико-социальное значение имеют и хронические цереброваскулярные нарушения, одним из основных клинических проявлений которых являются сосудистые когнитивные расстройства. В статье рассмотрены патогенетические и клинические варианты сосудистых когнитивных расстройств, приведены их современная классификация и подходы к диагностике. Важность максимально ранней диагностики сосудистых когнитивных расстройств обусловлена тем, что они могут быть одним из первых проявлений сосудистой мозговой недостаточности до развития клинически явных инсультов или сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Ранняя диагностика сосудистых когнитивных расстройств необходима для профилактики как сосудистой и нейродегенеративной деменции, так и инсультов и других острых сосудистых эпизодов. Представлен клинический пример безынсультного формирования умеренных сосудистых когнитивных расстройств. Описаны типичные для хронической сосудистой мозговой недостаточности особенности когнитивных расстройств, такие как замедление темпа психической деятельности и нарушения лобных управляющих функций в сочетании с поведенческими и эмоциональными расстройствами. Обсуждаются вопросы лечения сосудистых когнитивных расстройств, которое должно быть комплексным и включать коррекцию базисного сосудистого заболевания, немедикаментозные (регулярная физическая активность, отказ от курения, когнитивный тренинг) и медикаментозные методы лечения, направленные на улучшение когнитивных функций. Показаны возможности современной нейропротективной и симптоматической терапии когнитивных расстройств, место EGb 761® в лечении сосудистых когнитивных расстройств.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные расстройства, умеренные сосудистые когнитивные расстройства, хроническая ишемия мозга, сосудистая деменция, экстракт гинкго билоба (EGb 761®)

Для цитирования: Гришина Д.А., Локшина А.Б. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(2):45–54. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-45-54.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments

Dinara A. Grishina✉, ORCID: 0000-0003-2424-3245, e-mail: dstepkina@mail.ru

Anastasia B. Lokshina, ORCID: 0000-0001-9467-6244, e-mail: aloksh@mail.ru

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

Abstract

Vascular brain diseases are one of the leading causes of death and disability in developed countries. Along with acute disorders of cerebral circulation, chronic cerebrovascular disorders are of great medical and social importance, one of the main clinical manifestations is vascular cognitive impairments. The article discusses the pathogenetic and clinical variants of vascular cognitive impairments, presents their modern classification and approaches to diagnosis. The importance of the earliest possible diagnosis of vascular cognitive impairments is due to the fact that they can be one of the first manifestations of cerebrovascular insufficiency, before the development of clinically obvious strokes or cardiovascular diseases in general. Early diagnosis of vascular cognitive impairments is necessary both for the prevention of vascular and neurodegenerative dementia and for the prevention of strokes and other acute vascular episodes. A clinical example of non-stroke formation of mild vascular cognitive impairment is presented. Signs of cognitive impairments typical of chronic cerebrovascular insufficiency, such as a slowdown in the rate of mental activity and disorders of frontal executive functions in combination with behavioral and emotional disorders, are described. The article discusses the issues of treatment of vascular cognitive impairments, which should be comprehensive and include the correction of the underlying vascular disease, non-drug (regular physical activity, smoking cessation, cognitive training) and drug treatment methods aimed at improving cognitive functions. Possibilities of modern neuroprotective and symptomatic therapy of cognitive disorders, the place of EGb 761® in the treatment of vascular cognitive impairments are shown.

Keywords: vascular cognitive impairments; mild vascular cognitive impairments; chronic cerebrovascular insufficiency; vascular dementia; Ginkgo Biloba extract (EGb 761®).

For citation: Grishina D.A., Lokshina A.B. Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments. *Medsitskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):45–54. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-45-54.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах. Наряду с острыми нарушениями мозгового кровообращения большое медико-социальное значение имеют и хронические цереброваскулярные расстройства [1–7].

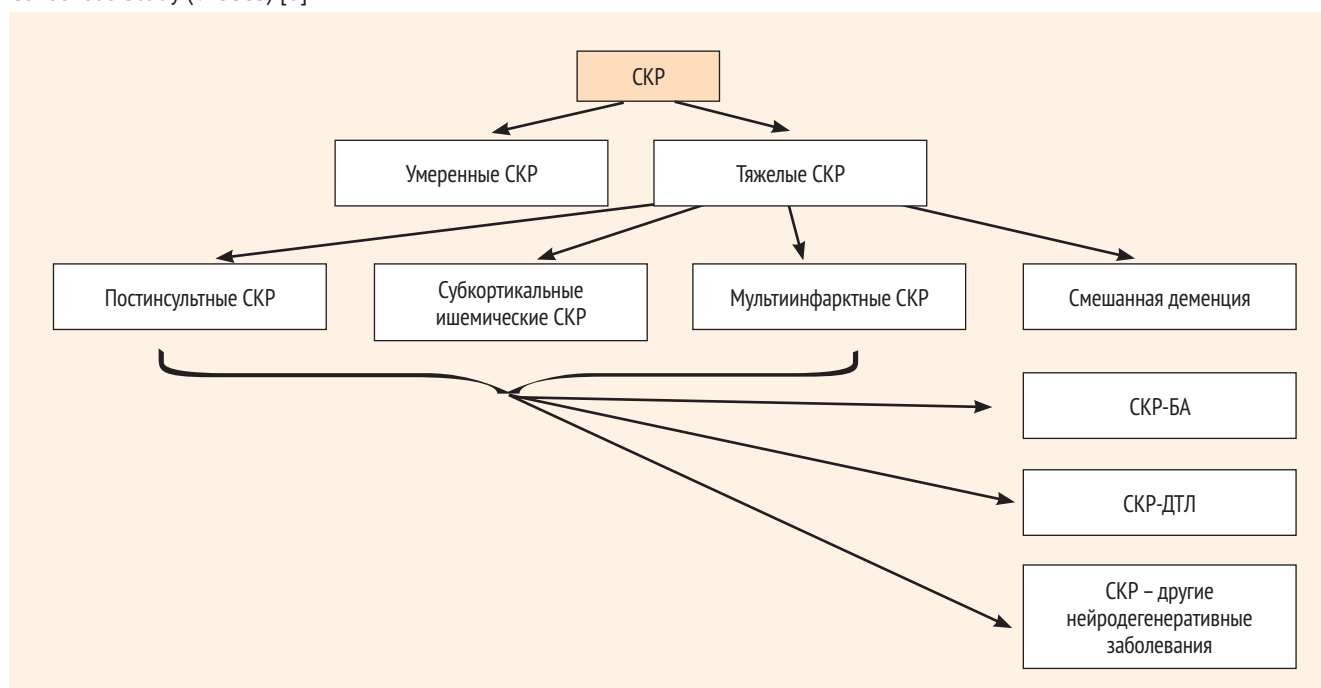
Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ, синоним – дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ)) относится к наиболее распространенным диагнозам в отечественной неврологии. Это состояние определяется как хроническое прогрессирующее не связанное с инсультами сосудистое поражение головного мозга, которое проявляется преимущественно когнитивными расстройствами (КР). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) ХИГМ относится к разделу «Другие цереброваскулярные болезни» [8]. Но в современной зарубежной литературе не используются термины ДЭ, ХИГМ, а выделяются близкие по патогенезу и клиническим проявлениям сосудистые когнитивные расстройства (СКР, англ. 'vascular cognitive impairment'). Впервые в 1994 г. V.C. Nachevsky предложил использовать этот термин в случаях, когда имеется ухудшение когнитивных функ-

ций вследствие цереброваскулярных нарушений [4, 9–11]. Это понятие объединяет как сосудистую деменцию, так и менее тяжелые нарушения когнитивных функций сосудистой этиологии. Причинами СКР являются разнообразные заболевания сердечно-сосудистой системы, которые приводят к острым нарушениям мозгового кровообращения или к хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. В подавляющем большинстве случаев сосудистая мозговая недостаточность развивается у лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В силу анатомо-физиологических особенностей мозгового кровообращения раньше и чаще всего локализацией поражения мозга при СКР становятся подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы церебрального белого вещества. При этом клинические проявления обусловлены не столько непосредственным ишемическим повреждением, сколько разобщением ряда церебральных структур, главным образом лобных отделов головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения). Наибольшее значение в патогенезе неврологических нарушений и КР в данном случае имеет нарушение фронто-стриато-паллидо-таламических связей. Речь идет о так называемых замкнутых лобно-подкорковых кругах, соединяющих

● **Рисунок 1.** Типы сосудистых когнитивных расстройств по данным Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study (VICCCS) [6]

● **Figure 1.** Types of vascular cognitive disorders according to the data of Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study (VICCCS) [6]



между собой отдельные участки коры лобной доли и подкорковые церебральные структуры. К настоящему времени описаны пять лобно-подкорковых кругов, три из которых – дорсолатеральный префронтальный, латеральный орбитофронтальный, передний фронтальный – тесно связаны с обеспечением когнитивной деятельности. Поражение каждого из звеньев этих замкнутых кругов приводит к внешне сходному нарушению когнитивных, двигательных, эмоциональных и поведенческих характеристик. В этом случае при клиническом и даже нейропсихологическом исследовании не всегда удается точно установить очаг поражения мозга, часто минимальный по объему, но приводящий к значительным нарушениям психической деятельности. Симптомами поражения вышеуказанных кругов могут быть различные КР: замедленность познавательной деятельности (брадифрения), снижение беглости речи, нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, колебания концентрации внимания (флуктуации). Также отмечаются и некогнитивные нервно-психические расстройства: депрессия, лабильность аффекта, апатия и другие эмоциональные нарушения, нарушения сна, а также двигательные нарушения в виде гипокинезии и нарушений походки по типу лобной дисбазии. Считается, что КР по лобному типу той или иной степени выраженности могут служить одним из наиболее надежных, объективных и ранних критериев наличия и тяжести сосудистого поражения головного мозга [1–3, 12–18].

Важность максимально ранней диагностики СКР обусловлена несколькими обстоятельствами. Во-первых, СКР нередко бывают первым проявлением сосудистой мозговой недостаточности до развития клинически явных инсультов и других неврологических нарушений. Более того, СКР могут быть одним из первых проявлений сердечно-сосудистых заболеваний в целом, например при бессимптомной артериальной гипертензии. Во-вторых, при сосудистой мозговой недостаточности прогрессирование не является неизбежным и может быть предотвращено при адекватном лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому ранняя диагностика СКР важна для профилактики как сосудистой и нейродегенеративной деменции, так и инсультов и других острых сосудистых эпизодов, вторичной профилактики прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы в целом.

Морфологическим субстратом ХИГМ являются немые инфаркты и/или кровоизлияния и изменения белого вещества головного мозга (сосудистая лейкоэнцефалопатия). Указанные патологические признаки можно объективизировать с помощью рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [1–3, 7, 10, 11, 19]. Именно поэтому проведение нейровизуализации наряду с нейропсихологическим обследованием необходимо для достоверной диагностики данного состояния.

СКР представляют собой весьма разнородное состояние по этиологии, патогенезу и клинической картине. Последняя классификация СКР приведена в соответствии с последними международными рекомендациями DSM-5, где вместо привычного термина «деменция» используется термин «выраженное (в оригинале «большое», англ. «major») нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии КР выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию пациента: он полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие от умеренного (в оригинале «легкого», англ. «mild») нейрокогнитивного расстройства, при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены [14, 20].

Диагноз умеренных СКР основывается на:

- 1) жалобах пациента и (или) близких ему людей на нарушения памяти и других когнитивных функций;
- 2) наличии синдрома умеренных когнитивных расстройств по данным нейропсихологических методов исследования;
- 3) снижении когнитивных функций по сравнению с предшествующим более высоким уровнем;
- 4) отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции;
- 5) наличии клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания;
- 6) отсутствии данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (БА) [6, 7, 10, 11, 19].

На *рис. 1* представлена современная классификация СКР согласно Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study (VICCCS) [6]. Согласно этой классификации, основными типами СКР являются следующие:

- Постинсультные КР. Могут возникать как в результате единичного инфаркта мозга, так и после геморрагических инсультов: субарахноидального или parenхиматозного кровоизлияния. Наиболее часто КР возникают при поражении стратегически важных для КФ зон головного мозга: таламуса, базальных ганглиев (особенно головки хвостатого ядра), гиппокампа, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга. При этом КР, как правило, развиваются внезапно, а затем полностью или частично регрессируют, как это бывает с другими очаговыми неврологическими расстройствами при инсультах.
- Мультиинфарктное состояние. Является результатом повторных инфарктов мозга, чаще всего атеротромботической или кардиоэмболической природы. При вовлечении в зону инфарктов зон, важных для когнитивной деятельности, закономерно возникают КР, вплоть до сосудистой деменции. Течение этого варианта СКР характеризуется периодами стационарного состояния когнитивных функций

и эпизодами значительного ухудшения, которые связаны с инсультами.

- Субкортикальные СКР. Причиной данного патогенетического варианта СКР чаще всего является хроническая неконтролируемая артериальная гипертензия. При этом, как известно, поражаются сосуды небольшого калибра: в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества. Патоморфологически в указанных структурах выявляются лакунарные инфаркты и лейкоареоз. При субкортикальном варианте СКР КР могут иметь непрерывно прогрессирующий характер с эпизодами резкого ухудшения вследствие инсультов.

- Смешанные СКР. Причиной данных КР является сочетание сосудистой мозговой недостаточности с признаками нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера (БА), деменция с тельцами Леви и др.). Причем этот вариант сочетания может наблюдаться при всех вышеописанных типах СКР (постинсультные, субкортикальные, мультиинфарктные).

Следует обратить внимание, что разделение на подтипы касается только тяжелых СКР (сосудистой деменции), в то время как умеренные СКР пока на них не разделены. Однако очевидно, что эти же варианты СКР могут относиться и к умеренным КР. Вероятно, между экспертами пока не было достигнуто консенсуса по классификации.

Таким образом, СКР делятся на умеренные и выраженные (соответствуют привычному нам термину «сосудистая деменция»). В первом случае специфические типы пока не выделены. Диагностика СКР базируется на количественных и качественных особенностях КР, анализе неврологической симптоматики и данных нейровизуализации. Важно также отметить, что в настоящее время можно говорить о чрезмерной диагностике ХИГМ в нашей стране. Во многом это связано с тем, что сосудистая этиология предполагается практически во всех случаях когнитивных и других церебральных расстройств, если у пожилого человека имеются сопутствующие сосудистые факторы риска. Однако значительная часть пациентов на самом деле имеют другие заболевания, такие как БА, другие нейродегенерации, расстройства тревожно-депрессивного спектра, периферическая вестибулопатия и др. [1–3, 14]. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе само по себе не может рассматриваться как неоспоримое доказательство исключительно сосудистой природы КР. В настоящее время установлено, что артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и другие патологические состояния, которые традиционно трактуются как сосудистые факторы риска, повышают вероятность развития не только СКР, но и БА. Согласно международным наблюдениям, даже деменция, впервые манифестировавшая после острого нарушения мозгового кровообращения, в ряде случаев связана с декомпенсацией БА, которая до инсульта была бессимптомной [1].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

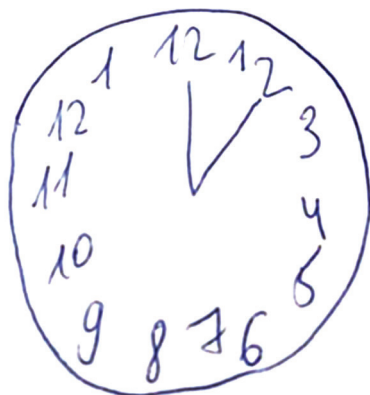
Пациент М., 67 лет, предъявляет жалобы на повышенную забывчивость, неустойчивость и пошатывание при ходьбе, быструю утомляемость при физической и умственной работе. Пациент имеет среднее специальное образование, по профессии слесарь-сантехник, в настоящее время на пенсии. Уволился с работы два года назад, т. к. стал испытывать затруднения при необходимости сложного ремонта, более простую работу по-прежнему выполняет. Со слов родственников в течение последних двух лет у пациента изменился характер. Отмечаются эпизоды раздражительности, иногда агрессивности, он меньше интересуется домашними делами, общением с внуками и домашними животными. Большую часть времени проводит за телевизором, но не всегда может правильно пересказать содержание просмотренных телепередач. Для выполнения работы по дому или похода в магазин нужны дополнительные настойчивые просьбы, однако может выполнять предложенную работу по дому, ходит в магазин. Трудностей при ориентировке на местности не отмечает.

Из анамнеза жизни: раннее развитие без особенностей. Травм, операций, инфекционных заболеваний не было. В течение не менее 10 лет отмечает стойкое повышение артериального давления (АД), антигипертензивную терапию регулярно не принимает. «Рабочим» считает артериальное давление 150–160/80–90 мм рт. ст., эпизодически отмечается повышение до 170–180/100–110 мм рт. ст. При появлении головной боли, которую связывает с повышением артериального давления, принимает 5 мг эналаприла. Длительное время злоупотреблял алкоголем: приблизительно с 30-летнего возраста принимал 100–150 мл водки 2–3 раза в неделю, а в праздники значительно превышал эту дозу. В последние три года алкоголь не употребляет. Курит с 15-летнего возраста в среднем по пачке сигарет в день. Женат, имеет дочь 40 лет. Профессиональных вредностей не имел. Аллергологический анамнез неотягощен. Мать пациента умерла в возрасте 75 лет от повторного инсульта, отец – в 76 от инфаркта миокарда.

При осмотре: пациент повышенного питания – 88 кг при росте 173 см, окружность талии – 112 см, АД – 165/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 66 в минуту, частота дыхания – 16 в минуту.

В неврологическом статусе: пациент правильно ориентирован в месте, времени и собственной личности. Дизартрия, выявляются рефлексы орального автоматизма (хоботковый, Маринеску – Радовича). Парезов нет. Сухожильные рефлексы оживлены, D = S, рефлексогенные зоны расширены. Мышечный тонус существенно не изменен. Координаторные пробы в конечностях выполняет удовлетворительно. Ходьба на широкой базе, несколько замедлена, шаг укорочен, пошатывание, особенно при поворотах. Чувствительность интактна, тазовые органы контролирует.

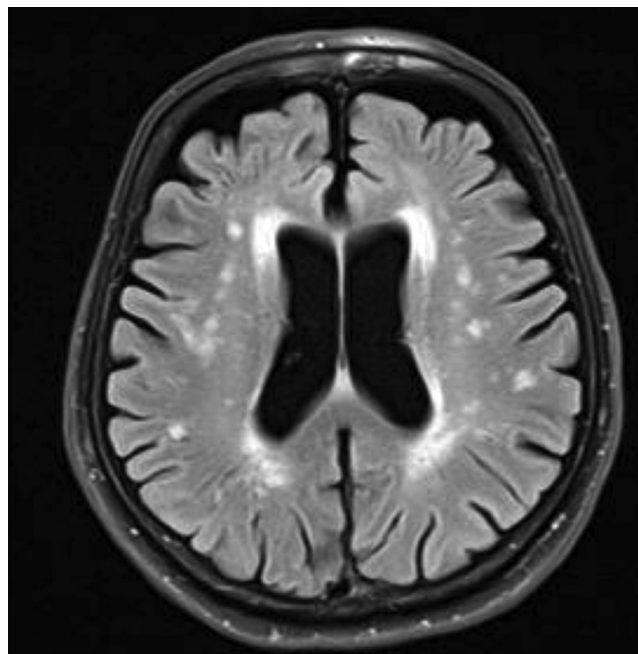
- **Рисунок 2.** Конструктивный праксис. Тест рисования часов
- **Figure 2.** Constructive praxis. The clock drawing test



Нейропсихологическое обследование: контактен, адекватен, несколько встревожен. Бред, галлюцинации отсутствуют. Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе, быстро устает. Тест соединения цифр (часть А) – 90 сек., тест соединения цифр и букв (часть Б) – 140 сек., что выходит за допустимые для возраста нормативы. Проба на обобщение: на вопрос «Что общего между яблоком и грушей?» пациент ответил: «Яблоко круглое, а груша продолговатая». Беглость речи умеренно снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 7 слов (норма – более 12 слов), называние категориальных ассоциаций (животные) – 8 слов (норма – более 12 слов). В пробе на динамический праксис допускает ошибки по типу упрощения. Память нарушена в умеренной степени в виде недостаточности воспроизведения при сохранности запоминания. Номинативная функция речи (называние предметов по показу), восприятие – без видимых нарушений. Умеренная конструктивная диспраксия в рисунке. Тест рисования часов – 7 баллов (стрелки показывают неправильное время, некоторые цифры повторяются) (рис. 2). Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – 26 баллов (дважды ошибся в серийном счете, не вспомнил одно слово из трех, при перерисовывании пятиугольников не соединил линии). Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 24 балла (норма – не менее 26). Проведено исследование эмоциональной сферы. По госпитальной шкале тревоги и депрессии пациент имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (депрессия – 8 баллов, тревога – 9).

Дополнительные методы исследования: рутинные анализы крови и мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: холестерин – 7,2 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 4,2 ммоль/л (норма – 0–2,6), уровень глюкозы в крови – 5,5 ммоль/л. ЭКГ: признаки гипертрофии миокарда. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: признаки стенозирующего атеросклероза бифуркации левой общей сонной артерии и устья левой внутренней сонной артерии

- **Рисунок 3.** МРТ головного мозга пациента М.
- **Figure 3.** Patient M. brain MRI



45%, правой общей сонной артерии 45%, бифуркации правой общей сонной артерии 50%. Стеноз правой позвоночной артерии до 40%, левой – до 50%. МРТ головного мозга (рис. 3): расширение боковых желудочков и ликворных пространств (признаки атрофии вещества головного мозга), умеренный субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз.

Заключение: хроническая ишемия головного мозга. Синдром умеренных нейрокогнитивных расстройств. Сочетанные заболевания: артериальная гипертензия II степени, II стадии, высокого риска; атеросклероз церебральных артерий; гиперлипидемия. Даны рекомендации: антигипертензивная, гиполипидемическая терапия, для коррекции КР – экстракт гинкго билоба EGb 761® (Мемоплант) 120 мг 2 раза в день в течение 3 мес.

Проведена разъяснительная беседа о необходимости строго придерживаться схемы приема антигипертензивных препаратов. Пациенту даны рекомендации вести дневник АД, модифицировать образ жизни: отказаться от курения, снизить вес, нарастить как физическую, так и умственную активность, изменить пищевые привычки и употреблять в пищу преимущественно овощи, фрукты, рыбу и мясо птицы.

Повторная консультация через 3 мес.: наблюдается положительная динамика в виде уменьшения выраженности неустойчивости при ходьбе. Повысилась толерантность к умственным и физическим нагрузкам. По словам родственников, у пациента эпизоды раздражительности стали редкими и менее выраженными. АД на фоне антигипертензивной терапии в пределах 120–130/80–90 мм рт. ст.

В неврологическом статусе по сравнению с данными предыдущего осмотра наблюдается увеличение длины шага, устойчивости при поворотах.

Нейropsychологическое обследование: КШОПС – 27 баллов (дважды ошибся в серийном счете, не вспомнил одно слово из трех). Монреальская шкала оценки когнитивных функций: 26 баллов (нижняя граница нормы – 26). Положительная динамика по показателям управляющих функций (увеличение беглости речи, улучшение функции обобщения, уменьшение импульсивных ошибок при выполнении проб на конструктивный праксис). Наблюдается увеличение темпа познавательной деятельности в тесте соединения цифр (часть А) – 75 сек. и тесте соединения цифр и букв (часть Б) – 125 сек. Госпитальная шкала тревоги и депрессии: депрессия – 6 баллов (норма), тревога – 7 (норма).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен клинический пример безынсультного формирования СКР. О сосудистом характере КР свидетельствует: длительный анамнез неконтролируемой артериальной гипертензии, гиперлипидемия, курение, злоупотребление алкоголем в анамнезе, абдоминальное ожирение (окружность талии > 110 см), гемодинамически незначимый (< 70%) стеноз церебральных артерий; наличие в неврологическом статусе типичных признаков хронической сосудистой мозговой недостаточности, таких как псевдобульбарный синдром, пирамидная недостаточность, нарушение походки по типу лобной дисбазии; клинические особенности нейропсихологических расстройств: на первый план выходят психическая замедленность, нарушение организации деятельности (например, ошибки в тесте рисования часов), трудности обобщений при негрубых нарушениях памяти, сохранной ориентировке; данные МРТ головного мозга, которые выявляют выраженное цереброваскулярное поражение. СКР в данном случае формируются без клинически очерченных инсультов, т. к. в их основе лежит патология сосудов небольшого калибра (гипертензивная микроангиопатия). Проявления СКР у пациента сочетаются с некогнитивными симптомами: флуктуирующим нарушением поведения (раздражительность, агрессивность), апатией, эмоциональными расстройствами в виде субклинической тревоги и депрессии. Эмоционально-поведенческие расстройства нередко дезадаптируют пациентов даже больше, чем снижение познавательных функций. Сочетание депрессии, апатии, нарушений поведения и КР прогностически неблагоприятно, поскольку пациенты невнимательно относятся к назначениям врачей, не выполняют их рекомендации, что, в свою очередь, может привести к последующим нарушениям мозгового кровообращения [21]. Сочетание КР и некогнитивных симптомов при хронической сосудистой мозговой недостаточности объясняется тем, что они имеют общую патофизиологию в виде нарушения связей между подкорковыми структурами и лобной корой с развитием вторичной лобной дисфункции [22, 23].

В данном клиническом случае имеются субъективные и объективные СКР, которые не приводят к выра-

женным затруднениям в быту: пациент сохраняет независимость и самостоятельность в повседневной жизни, затруднены лишь наиболее сложные виды деятельности. Поэтому нарушение когнитивных функций пациента соответствует синдрому умеренных КР (умеренному нейрокогнитивному расстройству).

ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В настоящее время лечение КР любой этиологии проводится как медикаментозными, так и немедикаментозными методами.

Немедикаментозные методы лечения сосудистых КР включают: рациональное питание, борьбу с избыточным весом, отказ от вредных привычек, рациональные физические и интеллектуальные нагрузки. Во многих исследованиях было показано, что физические упражнения умеренной интенсивности благоприятно влияют на когнитивные функции и замедляют темпы прогрессирования КР за счет уменьшения массы тела, снижения уровня АД, повышения толерантности тканей к глюкозе, увеличения кровоснабжения головного мозга и вследствие других возможных изменений. Следует отдавать предпочтение аэробным физическим упражнениям, например скандинавской ходьбе или плаванию [24, 25].

В качестве возможной стратегии предотвращения развития или снижения темпов прогрессирования КР обсуждается оптимизация питания. В рандомизированном исследовании PREDIMED 522 пациента с высоким риском сосудистых событий наблюдались в течение 6,5 лет. Было показано, что диета с включением в рацион оливкового масла или орехов способствует улучшению когнитивных функций по шкале КШОПС и тесту рисования часов [26].

Большое значение в профилактике развития и прогрессирования КР имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг. Эффективность подобных программ основана на способности головного мозга создавать новые нейронные связи, восстанавливать и реструктурировать их, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и сохранить на более долгий срок когнитивные способности пациента. По данным ряда международных исследований, эффективность когнитивного тренинга доказана у пациентов с легкой деменцией, а также при недементных КР [27, 28].

В настоящий момент предполагается, что наибольший эффект в отношении профилактики развития и прогрессирования недементных КР может быть достигнут путем воздействия сразу на несколько факторов риска. Об этом свидетельствует рандомизированное контролируемое исследование FINGER, в которое было включено 1260 человек в возрасте от 60 до 77 лет. Пациенты были рандомизированы в группу многодоменного вмешательства (физические упражнения, когнитивный тренинг, регулярные измерения АД,

массы тела, окружности талии) и контрольную группу, которая регулярно получала только общие советы по здоровью. Через два года в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой было отмечено улучшение показателей когнитивных функций. Наибольший эффект был отмечен в отношении внимания и управляющих функций, т. е. тех КР, которые обычно вызываются цереброваскулярным заболеванием [29].

Медикаментозное лечение СКР в первую очередь направлено на базисное сосудистое заболевание – артериальную гипертензию, церебральный атеросклероз, гиперлипидемию, сахарный диабет и др. В настоящее время накоплено достаточно подтверждений тому, что своевременная и корректная антигипертензивная терапия достоверно уменьшает риск развития деменции в пожилом возрасте. Метаанализ, объединивший 6 крупных международных рандомизированных клинических исследований, показал, что на фоне антигипертензивной терапии достоверно замедляется снижение результата по КШОПС на 3–4 балла и более. Этот эффект не зависел от класса используемых лекарственных средств [5]. Менее определена роль антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии [30, 31]. Однако антитромбоцитарные и гиполипидемические препараты по соответствующим показаниям должны назначаться для профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения.

В качестве базовой симптоматической терапии деменции различной этиологии (БА, сосудистая и смешанная деменция, деменция с тельцами Леви) рекомендованы ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [32–34]. Однако, как показали многочисленные исследования, на этапе недементных КР указанные препараты недостаточно эффективны [35, 36]. Поэтому при легких и умеренных КР чаще назначают вазоактивные и нейрометаболические препараты. Клинический интерес представляют препараты, эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. К таким препаратам относится стандартизированный экстракт листьев гинкго билоба – EGb 761® (Мемоплант). Выделяют несколько механизмов терапевтического действия EGb 761®: уменьшение оксидативного стресса, улучшение микроциркуляции, уменьшение накопления и токсического влияния бета-амилоида, стабилизация митохондрий, усиление процессов нейрогенеза в гиппокампе, улучшение глутаматергической, а также ацетилхолинергической и дофаминергической нейротрансмиссии [1, 37–39].

К настоящему времени эффективность и безопасность EGb 761® подтверждены в более чем 400 международных и российских клинических исследованиях, преимущественно у пациентов с умеренными КР и деменцией сосудистого и нейродегенеративного генеза. Результаты клинического исследования, в котором участвовали пациенты с умеренными СКР, продемонстрировали улучшение когнитивных функций

и кровоснабжения головного мозга на фоне терапии EGb 761® в течение трех месяцев [40]. В российском многоцентровом исследовании 140 пациентов с умеренными КР сосудистой, нейродегенеративной или смешанной этиологии получали EGb 761® 80 мг 3 раза в день в течение 6 мес.. Было выявлено статистически значимое улучшение памяти, внимания, управляющих функций (планирование и контроль), номинативной функции речи, а также нормализация эмоционального состояния [41]. В 2010 г. был опубликован метаанализ исследования эффективности и безопасности экстракта гинкго билоба у пациентов с БА, сосудистой и смешанной деменцией. Было выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций в группе активной терапии по сравнению с плацебо [42]. В систематическом обзоре 2016 г. были продемонстрированы статистически значимые преимущества экстракта гинкго билоба по сравнению с плацебо при деменции нейродегенеративной и сосудистой этиологии, а также у пациентов с умеренными КР. Подтвержден хороший профиль безопасности и переносимости препарата. Отмечались улучшение когнитивных функций, повседневной активности пациентов, а также уменьшение выраженности поведенческих нарушений. Установлено, что оптимальная дозировка препарата составляет 240 мг/сут [43]. Схожие результаты были получены и в метаанализе M.S. Tan et al. [44].

На фоне терапии EGb 761® отмечается не только уменьшение тяжести когнитивного дефекта, но замедление темпа прогрессирования КР. В 2013 г. были опубликованы данные исследования RAQIUD, в котором участвовали 3612 пациентов с недементными КР старше 65 лет. За время 20-летнего наблюдения нейропсихологическое обследование проводилось 9 раз. 589 пациентов принимали EGb 761®, 149 – пирацетам и 2874 пациента не получали какой-либо терапии для улучшения когнитивных функций в течение всего срока наблюдения. Было установлено, что когнитивные функции снижались в среднем на 3–4 балла по КШОПС, но темпы снижения зависели от характера проводимой терапии. Наиболее медленно когнитивные функции снижались в группе терапии EGb 761®, в которой даже через 20 лет показатель КШОПС был более 24 баллов, т. е. выше формального показателя, соответствующего деменции [45]. EGb 761® не оказывает влияния на уровень АД как в монотерапии, так и в качестве дополнения к антигипертензивной терапии, поэтому может быть рекомендован в том числе пациентам с сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия [1].

У нашего пациента на фоне терапии Мемоплантом наблюдалось существенное улучшение темпа познавательной деятельности, управляющих функций, а также уменьшились проявления некогнитивных симптомов (уменьшились поведенческие и регрессировали эмоциональные нарушения). Дана рекомендация продолжать прием препарата еще не менее 3 мес., т. к. целе-

сообразны длительные курсы нейрометаболической и нейропротективной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СКР характеризуются этиопатогенетической и клинической гетерогенностью. Ранняя диагностика СКР важна для профилактики как деменции сосудистой и нейродегенеративной этиологии, так и острых нарушений мозгового кровообращения. Представленный клинический случай иллюстрирует с помощью клинко-нейропсихологического анализа, лабораторных и инструментальных методов возможности диагностики СКР на начальных стадиях патологического процесса до наступления деменции. Лечение СКР любой степени выраженности должно быть ком-

плексным и включать коррекцию базисного сосудистого заболевания, немедикаментозные и медикаментозные методы улучшения когнитивных функций. Комплексный подход дает положительный эффект в отношении снижения как выраженности существующих симптомов, так и риска прогрессирования заболевания. Приведенный обзор исследований подтверждает, что EGb 761® (Мемоплант) является эффективным и безопасным препаратом в лечении пациентов с СКР. Наиболее оправданно его применение на стадии недементных КР (легкие и умеренные СКР). Целесообразным представляется длительное использование EGb 761® (не менее 3–6 мес. два раза в год).



Поступила / Received 02.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2021

Принята в печать / Accepted 20.02.2021

Список литературы

- Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/78358480-V-a-parfenov-discirkulyatornaya-encefalopatiya-i-sosudistye-kognitivnye-rasstroystva.html>.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум; 2014. 192 с. Режим доступа: https://knigacici.info/5004/Захаров_Парфенов_Преображенская_Когнитивные_расстройства.pdf.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коверская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. Режим доступа: https://03book.ru/upload/iblock/987/415_Deменция_Jahno.pdf.
- Dickerson B., Atri A. (eds) *Dementia: Comprehensive Principles and Practice*. Oxford University Press; 2014. 688 p. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001.
- Ankolekar S., Geeganage C., Anderton P., Hogg C., Bath P.M. Clinical Trials for Preventing Post Stroke Cognitive Impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1–2):168–174. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052.
- Skrobot O.A., O'Brien J., Black S., Chen C., DeCarli C., Erkinjuntti T. et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2017;13(6):624–633. doi: 10.1016/j.jalz.2016.10.007.
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
- The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. *Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization; 1993. 263 p. Available at: <https://who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf>.
- Hachinski V.C., Bowler J.V. Vascular Dementia. *Neurology*. 1993;43(10):2159–2160. doi: 10.1212/wnl.43.10.2159-a.
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- Levine D.A., Langa K.M. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):361–373. doi: 10.1007/s13311-011-0047-z.
- Шавловская О.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А. Профилактика когнитивных нарушений у больных с цереброваскулярной патологией. *Профилактическая медицина*. 2019;2(2):92–97. doi: 10.17116/profmed20192202189.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13–17. Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=s2-0-17144396683&partnerID=MN8TOARS>.
- Захаров В.В., Локшина А.Б. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24–28. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28.
- Яхно Н.Н., Коверская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А. и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184–189. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-4/335-vliyanie-vozrastnyh-gendernyh-komorbidnyh-serdechno-sosudistykh-i-emocionalnyh-faktorov-na-subektivnoe-kognitivnoe-snizhenie/>.
- Яхно Н.Н., Коверская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А. и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309–315. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-6/365-vliyanie-vozrasta-komorbidnyh-serdechno-sosudistykh-i-emocionalnyh-faktorov-na-legkoe-kognitivnoe-snizhenie-v-srednem-pozhilom-i-starческом-возрасте/>.
- Локшина А.Б. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Российский журнал геронтической медицины*. 2020;3(3):199–204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204.
- Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В., Гришина Д.А., Коверская Н.Н., Мхитарян Э.А. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):179–180. doi: 10.17116/jnevro2019119055.
- Heiss W.-D., Rosenberg G.A., Thiel R., de Reuck J. Neuroimaging in Vascular Cognitive Impairment: A State-of-the-Art Review. *BMC Med*. 2016;14(1):174. doi: 10.1186/s12916-016-0725-0.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. London: American Psychiatric Association; 2013. 991 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- Rostamian S., Mahinrad S., Stijnen T., Sabayan B., de Craen A.J.M. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*. 2014;45(5):1342–1348. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004658.
- Sudo F.K., Amado P., Alves G.S., Laks J., Engelhardt E. A Continuum of Executive Function Deficits in Early Subcortical Vascular Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):371–380. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-040006.
- Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963–974. doi: 10.1038/mp.2013.20.
- Schmidt W., Endres M., Dimeo F., Jungehulsing G.J. Train the Vessel, Gain the Brain: Physical Activity and Vessel Function and the Impact on Stroke Prevention and Outcome in Cerebrovascular Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):303–312. doi: 10.1159/000347061.
- Giuli C., Fattoretti P., Gagliardi C., Moccigiani E., Venarucci D., Ballelli M. et al. My Mind Project: the Effects of Cognitive Training for Elderly – the Study Protocol of a Prospective Randomized Intervention Study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(3):353–360. doi: 10.1007/s40520-016-0570-1.
- Martínez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., Estruch R., Salas-Salvado J., San Julián B. et al. Mediterranean Diet Improves Cognition: the PREDIMED-NAVARRA Randomised Trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318–1325. doi: 10.1136/jnnp-2012-304792.
- Rodakowski J., Saghaei E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-Pharmacological Interventions for Adults with Mild Cognitive Impairment and Early Stage

- Dementia: An Updated Scoping Review. *Mol Aspects Med.* 2015;43–44:38–53. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003.
28. Науменко АА, Преображенская ИС. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):81–87. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-81-87.
 29. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levälähti E., Antikainen R. et al. A 2 Year Multidomain Intervention of Diet, Exercise, Cognitive Training, and Vascular Risk Monitoring Versus Control to Prevent Cognitive Decline in At-Risk Elderly People (FINGER): A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
 30. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J.M., Jolles J., Buckley B.M., Murphy M.B. et al. Pravastatin and Cognitive Function in the Elderly: Results of the PROSPER Study. *J Neurol.* 2010;257(1):85–90. doi: 10.1007/s00415-009-5271-7.
 31. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J., Murray G.D., Sandercock P., Butcher I. et al. Low Dose Aspirin and Cognitive Function in Middle Aged to Elderly Adults: Randomized Controlled Trial. *BMJ.* 2008;337:a1198. doi: 10.1136/bmj.a1198.
 32. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for Dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.
 33. Qaseem A., Snow V., Cross J.T. Jr, Forciea M.A., Hopkins R. Jr, 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.
 34. Rockwood K., Mitnitski A., Black S.E., Richard M., Defoy I. Cognitive Change in Donepezil Treated Patients with Vascular or Mixed Dementia. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(4):564–571. doi: 10.1017/s0317167100014670.
 35. Russ T.C., Morling J.M. Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):CD009132. doi: 10.1002/14651858.CD009132.pub2.
 36. Diniz B.S., Pinto J.A. Jr, Gonzaga M.L., Guimarães F.M., Gattaz W.F., Fortenla O.V. To Treat or Not to Treat? A Meta-Analysis of the Use of Cholinesterase Inhibitors in Mild Cognitive Impairment for Delaying Progression to Alzheimer's Disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(4):248–256. doi: 10.1007/s00406-008-0864-1.
 37. Ahlemeyer B., Krieglesyain J. Neuroprotective Effects of Ginkgo Biloba. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60:1779–1792. doi: 10.1007/s00018-003-3080-1.
 38. Abdel-Kader R., Hauptmann S., Keil U., Scherping I., Leuner K., Eckert A., Müller W.E. Stabilization of Mitochondrial Function by Ginkgo Biloba Extract (EGb 761). *Pharmacol Res.* 2007;56(6):493–502. doi: 10.1016/j.phrs.2007.09.011.
 39. Tchanchou F., Xu Y., Wu Y., Christen Y., Luo Y. EGb 761 Enhances Adult Hippocampal Neurogenesis and Phosphorylation of CREB in Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *FASEB J.* 2007;21:2400–2408. doi: 10.1096/fj.06-7649com.
 40. Zhang S.J., Xue Z.Y. Effect of Western Medicine Therapy Assisted by Ginkgo Biloba Tablet on Vascular Cognitive Impairment of None Dementia. *Asian Pac J Trop Med.* 2012;5(8):661–664. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60135-7.
 41. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Густов А.В. и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006;(12):41–46.
 42. Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C., Vauth C., Willich S.N. Effects of Ginkgo Biloba in Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Geriatr.* 2010;10:14. doi: 10.1186/1471-2318-10-14.
 43. Zhang H.F., Huang L.B., Zhong Y.B., Zhou Q.H., Wang H.L., Zheng G.Q., Lin Y. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo Biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:276. doi: 10.3389/fnagi.2016.00276.
 44. Tan M.S., Yu J.T., Tan C.C., Wang H.F., Meng X.F., Wang C. et al. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):589–603. doi: 10.3233/JAD-140837.
 45. Amieva H., Meillon C., Helmer C., Barberger-Gateau P., Dartigues J.F. Ginkgo Biloba Extract and Long Term Cognitive Decline: A 20 Years Follow Up Population Based Study. *PLoS One.* 2013;8(1):e52755. doi: 10.1371/journal.pone.0052755.

References

1. Parfenov V.A. *Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders.* Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/78358480-V-a-parfenov-discirkulyatornaya-encefalopatiya-i-sosudistyie-kognitivnye-rasstroystva.html>.
2. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders.* Moscow: Remedium; 2014. 192 p. (In Russ.) Available at: https://kniga-cici.info/5004/Zakharov_Parfenov_Preobrazhenskaya_Kognitivnye_rasstroystva.pdf.
3. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. *Dementia: Guidance for Doctors.* Moscow: MEDpress-inform; 201. 272 p. (In Russ.) Available at: https://03book.ru/upload/iblock/987/415_Demenciya_Jahno.pdf.
4. Dickerson B., Atri A. (eds) *Dementia: Comprehensive Principles and Practice.* Oxford University Press; 2014. 688 p. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001.
5. Ankolekar S., Geeganage C., Anderton P., Hogg C., Bath P.M. Clinical Trials for Preventing Post Stroke Cognitive Impairment. *J Neurol Sci.* 2010;299(1–2):168–174. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052.
6. Skrobot O.A., O'Brien J., Black S., Chen C., DeCarli C., Erkinjuntti T. et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement.* 2017;13(6):624–633. doi: 10.1016/j.jalz.2016.10.007.
7. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
8. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research.* Geneva: World Health Organization; 1993. 263 p. Available at: <https://who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf>.
9. Hachinski V.C., Bowler J.V. Vascular Dementia. *Neurology.* 1993;43(10):2159–2160. doi: 10.1212/wnl.43.10.2159-a.
10. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
11. Levine D.A., Langa K.M. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neurotherapeutics.* 2011;8(3):361–373. doi: 10.1007/s13311-011-0047-z.
12. Shavlovskaya O.A., Lokshina A.B., Grishina D.A. Prevention of Cognitive Impairment in Patients with Cerebrovascular Disease. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;(2):92–97. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20192202189.
13. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Moderate Cognitive Impairment Syndrome in Cerebral Vascular Insufficiency. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2005;105(2): 13–17. (In Russ.) Available at: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-17144396683&partnerID=MN8TOARS>.
14. Zakharov V.V., Lokshina A.B. Practical Algorithms for Management of Patients with Chronic Cerebral Ischemia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(19):24–28. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28.
15. Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarian E.A. et al. The Influence of Age, Gender, Comorbide Cardiovascular and Emotional Factors on Subjective Cognitive Decline. *Neurologicheskii Zhurnal = Neurological Journal.* 2018;23(4):184–189. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-4/335-vliyanie-voznrastnyh-gendernyh-komorbidnyh-serdechno-sosudistyih-i-emocionalnyh-faktorov-na-sub-ektivnoe-kognitivnoe-snizhenie/>.
16. Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarian E.A. et al. The Influence of age, Comorbide Cardiovascular and Emotional Factors on Subtle Cognitive Decline in Average, Elderly and Old Age. *Neurologicheskii Zhurnal = Neurological Journal.* 2018;23(6):309–315. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-6/365-vliyanie-voznrastnaya-komorbidityh-serdechno-sosudistyih-i-emocionalnyh-faktorov-na-legkoe-kognitivnoe-snizhenie-v-srednem-pozhilom-i-starcheskom-voznraze/>.
17. Lokshina A.B. Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Mild Cognitive Impairment. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(3):199–204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204.
18. Yakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V., Grishina D.A., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. Mild Cognitive Impairment in Russian Population. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal*

- of Neurology and Psychiatry. 2019;119(5):179–180. doi: 10.17116/jnevro2019119055.
19. Heiss W.-D., Rosenberg G.A., Thiel A., Berlot R., de Reuck J. Neuroimaging in Vascular Cognitive Impairment: A State-of-the-Art Review. *BMC Med.* 2016;14(1):174. doi: 10.1186/s12916-016-0725-0.
 20. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. London: American Psychiatric Association; 2013. 991 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
 21. Rostamian S., Mahinrad S., Stijnen T., Sabayan B., de Craen A.J.M. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*. 2014;45(5):1342–1348. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004658.
 22. Sudo F.K., Amado P., Alves G.S., Laks J., Engelhardt E. A Continuum of Executive Function Deficits in Early Subcortical Vascular Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(4):371–380. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-040006.
 23. Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963–974. doi: 10.1038/mp.2013.20.
 24. Schmidt W., Endres M., Dimeo F., Jungehulsing G.J. Train the Vessel, Gain the Brain: Physical Activity and Vessel Function and the Impact on Stroke Prevention and Outcome in Cerebrovascular Disease. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):303–312. doi: 10.1159/000347061.
 25. Giuli C., Fattoretti P., Gagliardi C., Mocchegiani E., Venarucci D., Bialietti M. et al. My Mind Project: the Effects of Cognitive Training for Elderly – the Study Protocol of a Prospective Randomized Intervention Study. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(3):353–360. doi: 10.1007/s40520-016-0570-1.
 26. Martínez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., Estruch R., Salas-Salvado J., San Julián B. et al. Mediterranean Diet Improves Cognition: the PREDIMED-NAVARRA Randomised Trial. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318–1325. doi: 10.1136/jnnp-2012-304792.
 27. Rodakowski J., Saghaei E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-Pharmacological Interventions for Adults with Mild Cognitive Impairment and Early Stage Dementia: An Updated Scoping Review. *Mol Aspects Med.* 2015;43–44:38–53. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003.
 28. Naumenko A.A., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive and Motor Training for Patients with Moderate Cognitive Impairment and Mild Dementia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81–87. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-81-87.
 29. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levälahti E., Ahtiluoto S., Antikainen R. et al. A 2 Year Multidomain Intervention of Diet, Exercise, Cognitive Training, and Vascular Risk Monitoring Versus Control to Prevent Cognitive Decline in At-Risk Elderly People (FINGER): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
 30. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J.M., Jolles J., Buckley B.M., Murphy M.B. et al. Pravastatin and Cognitive Function in the Elderly: Results of the PROSPER Study. *J Neurol*. 2010;257(1):85–90. doi: 10.1007/s00415-009-5271-7.
 31. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J., Murray G.D., Sandercock P., Butcher I. et al. Low Dose Aspirin and Cognitive Function in Middle Aged to Elderly Adults: Randomized Controlled Trial. *BMJ*. 2008;337:a1198. doi: 10.1136/bmj.a1198.
 32. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for Dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.
 33. Qaseem A., Snow V., Cross J.T. Jr, Forciea M.A., Hopkins R. Jr, 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.
 34. Rockwood K., Mitnitski A., Black S.E., Richard M., Defoy I. Cognitive Change in Donepezil Treated Patients with Vascular or Mixed Dementia. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(4):564–571. doi: 10.1017/s0317167100014670.
 35. Russ T.C., Morling J.M. Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):CD009132. doi: 10.1002/14651858.CD009132.pub2.
 36. Diniz B.S., Pinto J.A. Jr, Gonzaga M.L., Guimarães F.M., Gattaz W.F., Forlenza O.V. To Treat or Not to Treat? A Meta-Analysis of the Use of Cholinesterase Inhibitors in Mild Cognitive Impairment for Delaying Progression to Alzheimer's Disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(4):248–256. doi: 10.1007/s00406-008-0864-1.
 37. Ahlemeyer B., Krieglesyain J. Neuroprotective Effects of Ginkgo Biloba. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60:1779–1792. doi: 10.1007/s00018-003-3080-1.
 38. Abdel-Kader R., Hauptmann S., Keil U., Scherping I., Leuner K., Eckert A., Müller W.E. Stabilization of Mitochondrial Function by Ginkgo Biloba Extract (EGb 761). *Pharmacol Res.* 2007;56(6):493–502. doi: 10.1016/j.phrs.2007.09.011.
 39. Tchanchou F., Xu Y., Wu Y., Christen Y., Luo Y. EGb 761 Enhances Adult Hippocampal Neurogenesis and Phosphorylation of CREB in Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *FASEB J.* 2007;21:2400–2408. doi: 10.1096/fj.06-7649com.
 40. Zhang S.J., Xue Z.Y. Effect of Western Medicine Therapy Assisted by Ginkgo Biloba Tablet on Vascular Cognitive Impairment of None Dementia. *Asian Pac J Trop Med.* 2012;5(8):661–664. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60135-7.
 41. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Gavrilova S.I., Fedorova Ya.B., Gustov A.V. et al. Tanakan (EGb761) in the Treatment of Moderate Cognitive Impairment (Multicenter Study). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;12(4):41–46. (In Russ).
 42. Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C., Vauth C., Willich S.N. Effects of Ginkgo Biloba in Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Geriatr.* 2010;10:14. doi: 10.1186/1471-2318-10-14.
 43. Zhang H.F., Huang L.B., Zhong Y.B., Zhou Q.H., Wang H.L., Zheng G.Q., Lin Y. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo Biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:276. doi: 10.3389/fnagi.2016.00276.
 44. Tan M.S., Yu J.T., Tan C.C., Wang H.F., Meng X.F., Wang C. et al. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):589–603. doi: 10.3233/JAD-140837.
 45. Amieva H., Meillon C., Helmer C., Barberger-Gateau P., Dartigues J.F. Ginkgo Biloba Extract and Long Term Cognitive Decline: A 20 Years Follow Up Population Based Study. *PLoS One.* 2013;8(1):e52755. doi: 10.1371/journal.pone.0052755.

Информация об авторах:

Гришина Динара Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Локшина Анастасия Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; e-mail: aloksh@mail.ru

Information about the authors:

Dinara A. Grishina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Anastasia B. Lokshina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: aloksh@mail.ru

Сон как биологический ритм: клинические аспекты

А.Н. Пучкова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2292-6475, e-mail: puchkovaan@gmail.com

М.Г. Полуэктов², ORCID: 0000-0001-6215-0918

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук; 117485, Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а

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

Резюме

Бессонница, или инсомния, – широко распространенное нарушение сна, влияющее не только на его количество и качество, но и на дневное самочувствие и работоспособность человека, а также имеющее негативное влияние на физическое и психическое здоровье. У многих людей бывают проблемы с засыпанием и поддержанием сна, которые не достигают клинических критериев бессонницы. При всей распространенности подобных нарушений сна вне внимания специалистов часто оказывается принципиально важный фактор, влияющий на режим сна и бодрствования, легкость засыпания и дневную работоспособность. Это циркадианные, или околосуточные, ритмы организма под управлением биологических часов.

Данный обзор освещает специфику работы биологических часов человека и их связь с бессонницей и жалобами на плохой сон. Рассмотрен феномен хронотипа человека как совокупности индивидуальных предпочтений в ритме сна – бодрствования. Поздний хронотип, просыпающийся поздно и активный вечером, оказывается наиболее уязвим для появления жалоб на плохой сон и развития инсомнии. Этот результат характерен для разных возрастных групп. Причиной проблем с засыпанием и сном для позднего хронотипа является необходимость подстраиваться под социальные требования и засыпать и просыпаться в слишком ранней фазе собственного циркадианного ритма.

Циркадианные ритмы могут оказывать влияние на формирование и поддержание инсомнии. И у хронической, и у острой бессонницы может быть хронобиологический компонент, который не всегда учитывается. Поздний хронотип может быть фактором, дополнительно усугубляющим течение инсомнии. Также при бессоннице может нарушаться и регулярность циркадианных ритмов.

Важность биологических часов в регуляции сна и бодрствования объясняет и успешный подход к лечению бессонницы с помощью мелатонина, играющего важную сигнальную роль в регуляции циркадианных ритмов организма.

Ключевые слова: сон, биологический ритм, бессонница, хронотип, циркадианный ритм, мелатонин

Для цитирования: Пучкова А.Н., Полуэктов М.Г. Сон как биологический ритм: клинические аспекты. *Медицинский совет.* 2021;(2):56–61. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-56-61.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep as a biological rhythm: clinical aspects

Alexandra N. Puchkova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2292-6475, e-mail: puchkovaan@gmail.com

Mikhail G. Poluektov², ORCID: 0000-0001-6215-0918

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS; 5a, Butlerov St., Moscow, 117485, Russia

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

Abstract

Insomnia is a widespread disorder affecting not only sleep quantity and quality, but also daytime well-being and performance, as well as having a negative impact on physical and mental health. Many people have problems falling asleep and maintaining sleep that do not reach the clinical criteria of insomnia. For all the prevalence of such sleep disorders, specialists often overlook a fundamentally important factor that affects sleep and wakefulness cycle, ease of falling asleep and daytime performance. These are circadian rhythms of the body under the control of the biological clock.

This review highlights the specifics of the human biological clock and its relationship to insomnia and complaints of poor sleep. The phenomenon of the human chronotype as a set of individual preferences in sleep-wake rhythm is considered. Late chronotype, that tends to wake up late and be active in the evening turns out to be the most vulnerable to the appearance of complaints of poor sleep and development of insomnia. This result is typical for different age groups. The reason for problems sleep for the late chronotype is the need to adjust to social demands and to fall asleep and wake up too early relative to the phase of one's own circadian rhythm.

Circadian rhythms may contribute to the formation and maintenance of insomnia. Both chronic and acute insomnia may have a chronobiological component that is not always considered. Late chronotype may be a factor further exacerbating the course of insomnia. The regularity of circadian rhythms may also be impaired in insomnia.

The importance of the biological clock in the regulation of sleep and wakefulness also explains the successful approach to insomnia treatment with melatonin, which plays an important signaling role in the circadian regulation of the body.

Keywords: sleep, biological rhythm, insomnia, chronotype, circadian rhythm, melatonin

ЦИРКАДИАНЫЕ РИТМЫ КАК ФЕНОМЕН

Циркадианные ритмы – это колебания физиологических, поведенческих и когнитивных характеристик с периодом, близким к 24 ч. Одним из самых заметных его проявлений является колебание уровня сонливости: его снижение днем и повышение ночью. Это колебание не зависит от количества сна и, взаимодействуя с гомеостатической потребностью во сне, формирует итоговые колебания сонливости и ритм сна – бодрствования. Работу и взаимодействие этих факторов описывает модель двух процессов, с 1980-х гг. развиваемая А. Борбели [1]. В последние десятилетия стало ясно, что суточная вариабельность обнаруживается практически во всех системах и на всех уровнях организации живого организма. Циркадианные ритмы человека находятся под контролем центральных часов, расположенных в супрахиазматических ядрах мозга. В этих структурах действует молекулярно-генетический цикл реакций, задающий 24-часовой ритм [2].

Хотя биологические часы не нуждаются во внешних сигналах для работы, их период не идеально соответствует 24 ч и для человека в среднем составляет 24,2 ч [3]. Поэтому для подстройки режима сна или его перестройки при перемещении между часовыми поясами организм использует внешние сигналы, главным из которых является свет. Освещение в утренние часы сдвигает ритм вперед, на более раннее время, а в вечернее – назад, задерживая его [4]. Кроме того, существует выраженная вариабельность чувствительности к воздействию света [5].

Важную роль в синхронизации и модуляции суточных ритмов, в особенности сна – бодрствования и температуры тела, играет гормон мелатонин. У человека секреция мелатонина эпифизом управляется биологическими часами, привязана к темному времени суток и длится около 8–10 ч с пиком около 3–4 ч ночи. Воздействие света, особенно в голубой части спектра, подавляет синтез мелатонина [6].

ХРОНОТИПЫ ЧЕЛОВЕКА

Уровень активности, метаболических и физиологических процессов находится под контролем биологических часов. Для человека нормальными являются дневная активность и ночной сон, однако люди могут иметь разные предпочтительные периоды сна и активности. Для описания индивидуальных предпочтений в ритме сна – бодрствования используется понятие хронотипа. Наиболее распространено деление хронотипов по шкале от ранних, или утренних («жаворонки»), через промежуточные к поздним, или вечерним («совы»).

Исследования хронотипа на больших группах показывают, что он имеет близкое к нормальному распределе-

ние в популяции и зависит от пола и возраста; встречаются и ярко выраженные утренние и вечерние типы, которым не удается полностью подстроиться к режиму работы общества. С наступлением полового созревания он сильно сдвигается в более позднюю сторону, достигает пика около 19 лет, а затем постепенно возвращается к более раннему варианту. У мужчин в среднем тип более поздний, но эта разница сильно выражена в молодом возрасте, а затем постепенно сглаживается и обнаруживается не во всех популяциях [4, 7–10].

Хронотип – сложный признак, зависящий и от окружающей среды, и от наследственности. По результатам разных исследований вклад генетических факторов составляет 12–42% [11–13]. Ритм может сдвигаться при изменении окружающей среды, например, при перемещении между часовыми поясами или изменении режима работы. Проявляющийся в поведении хронотип – это сумма текущих средовых воздействий и базовых наследственных параметров биологических часов и чувствительности к внешним сигналам.

Хронотип определяет предпочтительный режим сна и бодрствования человека, и поддержание сильно отличающегося от определенного хронотипом режима оказывается сложным или невозможным. Для ярко выраженного вечернего типа проблемой являются вечернее засыпание и подъем во время, требуемое для начала учебы или работы в большинстве учреждений. Яркий утренний тип испытывает резкий спад работоспособности во второй половине дня и вечером.

Таким образом, у не имеющих изначально проблем со сном людей могут возникать проблемы с засыпанием, подъемом, недосыпанием или слишком ранним пробуждением. Именно поэтому так важно определять хронотип человека и его возможный вклад в проблемы со сном. Также следует учитывать ограничения методик: опросники хронотипа предполагают здоровый нефраgmentированный сон, и, например, время середины ночного сна, используемое в Мюнхенском опроснике хронотипа (MCTQ), может неточно отражать хронотип пациента с бессонницей [14].

Несоответствие внутреннего и диктуемого социумом режимов приводит к такому феномену, как социальный десинхроноз, когда человек в рабочие дни вынужден жить в некомфортном для себя ритме. Обычно это приводит к недосыпанию и попыткам отоспаться, а также более позднему отходу ко сну и подъему в выходные. Это, в свою очередь, сдвигает внутренние часы, заставляет снова перестраивать ритм в начале рабочей недели и усугубляет десинхроноз. Особенно подвержены его развитию представители более позднего хронотипа [15–17].

В исследованиях и клинической практике простейшим и достаточно точным методом определения хронотипа являются опросники, так или иначе определяющие предпочтительное время сна и активности. Обычно они

позволяют расположить человека на шкале «утренний – вечерний хронотип» относительно популяционных данных. Распространенным вариантом является Мюнхенский опросник хронотипа (MCTQ), который также помогает определить социальный десинхроноз [4, 17]. Он дает результаты, близкие к оценке более старого утреннего – вечернего типа по опроснику Хорне – Остберга (Horne-Östberg Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ) и позволяет получить дополнительную информацию [18]. Помимо простого деления хронотипов по одной шкале, есть и другие подходы, дающие многомерную оценку хронотипа. Например, учитываются также общий уровень активности и специфика изменения уровня бодрости в течение дня [19].

Важным физиологическим маркером хронотипа является вечернее время начала синтеза мелатонина (Dim light melatonin onset, DLMO). Это время начала резкого роста уровня мелатонина в вечернее время в условиях низкого освещения, и оно отражает работу биологических часов. DLMO – «золотой стандарт» определения фазы ритма, и измеряется он по пробам крови, мочи или слюны. Его сдвиг говорит об изменении сигнала синхронизации ритмов организма [20, 21].

ХРОНОТИП КАК ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЙ СНА

Хронотип человека может влиять на его самочувствие, привычки, метаболический статус и риски развития различных нарушений. Многие работы показывают, что наиболее уязвимыми являются люди с вечерним хронотипом. В популяционных исследованиях взрослые представители позднего типа чаще имеют жалобы на плохой или недостаточный сон, меньше желаемого времени спят в будние дни и больше – в выходные [15, 22].

Исследования общей популяции в Финляндии и Японии показали отсутствие различий в среднем количестве сна между хронотипами. Однако распределение хронотипов по длительности сна показало, что среди многоспящих людей вечерний тип представлен больше, чем среди малоспящих. Поздний хронотип чаще жалуются на симптомы бессонницы, недостаток сна, кошмары, использует снотворные препараты. При этом жалобы на недостаток сна не зависят от средней фактической длительности сна [10, 23].

Исследование недельной активности у студентов выявило частую проблему вечернего типа: меньшее количество и худшее качество сна в будние дни по сравнению с утренним типом и попытки наверстать недостаток сна в выходные [24]. Другое исследование с участием студентов дополнило эту связь: у испытуемых с поздним хронотипом было не только худшее качество сна, но и повышенная тревожность по сравнению с ранним типом [25]. Вечерний хронотип является фактором, повышающим риск появления жалоб на бессонницу у студентов [26]. Помимо ухудшения качества сна, повышаются встречаемость кошмаров и связанная с ними тревога [27]. Сходные проблемы испытывают и подростки, для которых ситуа-

ция усугубляется общим сдвигом хронотипа к более позднему полюсу и необходимостью раннего подъема в школу. Симптомы бессонницы широко представлены у вечернего типа (52% по сравнению с 34,3% у промежуточного и 18% у утреннего), в особенности сложности с засыпанием и поддержанием сна [28].

Проблемы со сном [29] вечернего типа можно объяснить взаимодействием режима сна и внутреннего ритма: хотя вечерний тип и может вставать в то же фактическое время или позже, его биологические часы находятся на более ранней фазе, ближе к минимуму температуры тела, когда еще действует управляемая циркадианным ритмом ночная сонливость. Также световое воздействие попадает на разные фазы суточного цикла для раннего и позднего типов, оказывая разное воздействие даже при одинаковой экспозиции [30, 31]. Высокие когнитивные нагрузки и стресс в условиях постоянного рассогласования ритмов могут усугублять проблемы со сном и психическим здоровьем. Использование перед сном гаджетов для игр, просмотра медиа, общения может усугублять проблему: поздний хронотип, гаджеты и симптомы бессонницы положительно коррелируют между собой в популяции возраста 18–39 лет [32].

Вечерний тип является группой риска не только во взрослом возрасте. У детей 8–12 лет более вечерний тип также демонстрирует менее выраженный суточный ритм изменения температуры тела, повышенную вечернюю активность, более поздний ночной сон, чаще встречающийся социальный десинхроноз [33]. Для подростков 12–18 лет вечерний хронотип оказался независимым фактором риска развития бессонницы и депрессии, которые, в свою очередь, оказались также тесно связаны [29].

Значительные отклонения в работе системы биологических часов приводят к развитию нарушений сна, обусловленных циркадианным ритмом. Они характеризуются устойчивым нарушением сна, в основном обусловленным несоответствием эндогенного циркадианного ритма и экзогенных факторов, влияющих на время и продолжительность сна либо изменениями циркадианного ритма. К ним относят нарушения, связанные со значительным отставанием или опережением ритма, нерегулярным или не 24-часовым ритмом, сменной работой и социальным десинхронозом [34]. Однако и при других нарушениях сна, например бессоннице, суточный ритм может играть важную роль и должен учитываться как возможный патогенетический фактор и объект терапевтического воздействия.

НАРУШЕНИЯ БИОРИТМОВ ПРИ ИНСОМНИИ

Бессонница (инсомния) – очень широко распространенное нарушение сна, предполагающее наличие проблем с засыпанием, поддержанием сна и дневным самочувствием. До 30% населения имеют жалобы на нарушения сна, а при применении строгих критериев из классификации психических расстройств DSM-IV встречаемость этого заболевания составляет около 6%. Бессонница может быть как первичной, так и сопутствовать другим

заболеваниям или состояниям; вероятно существование генетической предрасположенности к инсомнии. Бессонница имеет не только непосредственно негативное влияние на сон, но и является фактором риска развития многих психических и физических заболеваний [6]. К сожалению, возможный вклад циркадианных ритмов в формирование и поддержание бессонницы часто остается недооцененным. Они могут быть основой неверных поведенческих паттернов, трудно поддающихся коррекции из-за эндогенной базы.

Длительность и качество сна, а также легкость засыпания зависят от того, на какую фазу циркадианного ритма он приходится. Циркадианное влияние обеспечивает минимальную склонность к засыпанию – окно поддержания бодрствования в течение нескольких часов перед началом обычного времени засыпания и максимальную сонливость перед временем пробуждения. Окно поддержания бодрствования заканчивается с началом вечернего синтеза мелатонина. Даже незначительный сдвиг фазы внутреннего ритма может привести к сложностям с засыпанием или, наоборот, слишком ранним пробуждением [35, 36]. Исследования показывают, что и у хронической, и у острой бессонницы может быть выраженный хронобиологический компонент, который часто остается вне поля зрения.

Хронотип может оказывать негативный вклад в формирование порочного круга «тревожность – бессонница – депрессия»: у пациентов с первичной бессонницей вечерний хронотип ассоциирован с более высокой тревожностью [37]. Пациенты с бессонницей, относящие себя к вечернему, но не к утреннему или промежуточному типу, отмечают более выраженную депрессивную симптоматику и дисфункциональное отношение ко сну, чем можно ожидать при наблюдаемой у них тяжести течения бессонницы. Они имеют большее общее время сна, больше времени проводят в постели ($8,71 \pm 1,16$ ч у вечернего типа, $7,94 \pm 0,90$ ч у утреннего), демонстрируют большую вариабельность времени вне постели [38].

Сравнение группы взрослых испытуемых, страдающих хронической бессонницей различного типа, с контрольной группой показало значимое различие в соотношении биологических ритмов и активности. DLMO в группе с бессонницей наступал не только значительно позже ($22:02$ по сравнению с $20:56$), но и разброс времени начала синтеза мелатонина был намного большим ($17:11$ – $03:52$ при бессоннице, $18:17$ – $01:22$ в контрольной группе). Это значит, что пациенты с бессонницей пытались уснуть в значительно более раннюю циркадианную фазу (раньше после начала DLMO) по сравнению с контролем ($2:13$ ч разницы в группе с бессонницей, $3:10$ ч в контроле). В целом 10–20% испытуемых с инсомнией имели нарушение в соотношении работы их биологических часов и времени сна [39].

Острая (длящаяся менее трех месяцев) инсомния тоже может быть связана с изменениями в циркадианной ритмике и проявляться не только во времени засыпания, но и в активности днем. Сравнение недельных записей активности здоровых и страдающих острой инсомнией

испытуемых показало, что акрофаза (пик суточной активности) у здоровых наступала немного раньше. Кроме того, при инсомнии обнаруживались значительно более заметные ежедневные вариации в акрофазе и общей амплитуде активности. Анализ более коротких временных промежутков указывает на то, что при острой бессоннице оказываются нарушены базовые 90-минутные циклы активности – отдыха, что может сказываться на способности выполнять продолжительные непрерывные задачи [40].

ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

В международных рекомендациях методом лечения хронической инсомнии признается когнитивно-поведенческая терапия [41]. Это обусловлено тем, что при длительно присутствующих нарушениях формируются ошибочные (дисфункциональные) убеждения в отношении своего сна, которые подкрепляются неправильным (ограничительным) поведением. Типичным примером такой ситуации является случай, когда пациент начинает проводить много времени в постели для того, чтобы компенсировать недостаточное количество ночного сна. Из-за этого страдает качество сна, и утром человек не чувствует себя выспавшимся. В случае если ему не удастся достаточно отдохнуть ночью, он ограничивает свою дневную активность, что приводит к снижению «давления сна» к вечеру и усугублению проявлений бессонницы.

Лекарственными препаратами, продемонстрировавшими клинически значимый эффект при лечении инсомнии, являются агонисты ГАМК_A-рецепторного комплекса. Было проведено большое количество исследований снотворных ранней генерации (производных бензодиазепа), применение которых приводило к значительному уменьшению времени засыпания, увеличению общего времени сна и его качества. Однако неселективность связывания этих субстанций с различными субъединицами ГАМК_A рецептора приводила к развитию различных сопутствующих эффектов (анксиолитического, противоэпилептического, миорелаксирующего, амнестического эффектов, нарушений равновесия), большинство которых расценивались как нежелательные. В связи с этим приоритет при назначении получили небензодиазепиновые лиганды ГАМК_A рецептора – так называемые Z-препараты зопиклон, золпидем, залеплон. Особенностью их фармакологического действия является преимущественное связывание с альфа-1-субъединицей этого рецепторного комплекса, что обеспечивает значительное преобладание снотворного эффекта над всеми другими.

Эффективность при хронической инсомнии других препаратов со снотворным действием, таких как блокаторы центральных H₁-гистаминовых рецепторов (дифенилгидрамин и доксиламин), антидепрессанты, антиконвульсанты и антипсихотики с седативным действием (тразодон, доксепин, прегабалин, кветиапин), оценивалась в незначительном количестве клинических исследований, поэтому в международных рекомендациях они не фигурируют [41].

Хронобиологический подход к лечению инсомнии базируется на представлении о сне как об одном из биологических ритмов и на возможности применения препаратов мелатонина для его улучшения. В клинических исследованиях доказана эффективность агониста мелатониновых рецепторов рамелтеона (не зарегистрирован в России) при хронической инсомнии. Сам мелатонин обладает значительно меньшим сродством к рецептору, чем синтетические агонисты, что обуславливает его меньший клинический эффект, который, однако, по данным метаанализов, достоверно превосходит эффект плацебо в отношении влияния на время засыпания, продолжительность ночного сна и удовлетворенность его качеством [42]. Одним из доступных в России препаратов мелатонина является Соннован (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Он назначается в дозе 3 мг перед сном как снотворное средство и адаптоген¹. Особенностью мелатонина является низкая вероятность развития побочных эффектов. Так, в исследовании J. Weishaupt et al. применение мелатонина в дозе 300 мг/сут в период до двух лет не сопровождалось побочными эффектами [43]. Важным дополнительным эффектом является его антиоксидантное (показано, что по этому параметру он превосходит витамин Е) и иммуномодулирующее действие (что пытаются реализовать при лечении больных коронавирусной инфекцией). Длительное применение препаратов мелатонина не сопровождается синдромом отмены и не приводит к подавлению секреции собственного мелатонина [44].

Другими возможностями использования концепции сна как биологического ритма в клинической практике является применение яркого белого света в утренние часы для смещения фазы цикла «сон – бодрствование» при инсомнии на более раннее время, а также применение фильтров света синего спектра в вечернее время для предотвращения блокады выработки собственного мелатонина. Однако в этом направ-

лении пока получены лишь немногочисленные положительные результаты [41, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают рассмотренные в данном обзоре работы, сон, биологические ритмы и нарушения сна тесно связаны между собой. Околосуточные, или циркадианные, ритмы находятся под контролем биологических часов. Важным сигнальным и синхронизирующим элементом этой системы является мелатонин. Циркадианный ритм во многом определяет хронотип – индивидуальный режим сна – бодрствования. Обычно выделяют утренний, вечерний и промежуточный хронотипы. Вечерний тип характеризуется сдвигом фазы ритма на более позднее время, для него характерны более поздние засыпание и пробуждение. Исследования показывают его уязвимость: представители вечернего типа чаще имеют жалобы на засыпание и плохой сон. Одна из причин этого – социальная необходимость засыпать в более раннюю фазу циркадианного ритма, когда еще не начался рост сонливости.

Хронобиологические изменения наблюдаются и при клинически установленной бессоннице. Развитие и поддержание инсомнии могут определяться в том числе вкладом циркадианного ритма. И у хронической, и у острой бессонницы может быть хронобиологический компонент, который не всегда учитывается. Поздний хронотип может быть фактором, дополнительно усугубляющим течение инсомнии. Также при бессоннице может нарушаться и регулярность циркадианных ритмов.

Важность биологических часов в регуляции сна и бодрствования объясняет и успешный подход к лечению бессонницы с помощью мелатонина, играющего важную сигнальную роль в регуляции циркадианных ритмов организма.



Поступила / Received 02.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2021

Принята в печать / Accepted 18.02.2021

¹ Соннован® (Sonnovan). Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87600.htm.

Список литературы / References

- Borbély A.A., Daan S., Wirz-Justice A., Deboer T. The Two-Process Model of Sleep Regulation: A Reappraisal. *J Sleep Res.* 2016;25(2):131–143. doi: 10.1111/jsr.12371.
- Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock. *Trends Cell Biol.* 2014;24(2):90–99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.
- Von Schantz M. Natural Variation in Human Clocks. *Adv Genet.* 2017;99:73–96. doi: 10.1016/bs.adgen.2017.09.003.
- Roenneberg T., Kuehnle T., Juda M., Kantermann T., Allebrandt K., Gordijn M., Mrosovsky M. Epidemiology of the Human Circadian Clock. *Sleep Med Rev.* 2007;11(6):429–438. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.005.
- Stone J.E., McGlashan E.M., Quin N., Skinner K., Stephenson J.J., Cain S.W., Phillips A.J.K. The Role of Light Sensitivity and Intrinsic Circadian Period in Predicting Individual Circadian Timing. *J Biol Rhythms.* 2020;35(6):628–640. doi: 10.1177/0748730420962598.
- Полуэктов М.Г. (ред.). *Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина*. М.: Медконгресс; 2020. 664 с. Poluektov M.G. (ed.). *Somnology and Sleep Medicine: National Guidelines in Memory of A.M. Vein and Ya.I. Levin*. Moscow: Medkongress; 2020. 664 p. (In Russ.).
- Fischer D., Lombardi D.A., Marucci-Wellman H., Roenneberg T. Chronotypes in the US – Influence of Age and Sex. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178782. doi: 10.1371/journal.pone.0178782.
- Adan A., Natale V. Gender Differences in Morningness-Eveningness Preference. *Chronobiol Int.* 2002;19(4):709–720. doi: 10.1081/cbi-120005390.
- Paine S.J., Gander P.H., Travier N. The Epidemiology of Morningness/Eveningness: Influence of Age, Gender, Ethnicity, and Socioeconomic Factors in Adults (30–49 Years). *J Biol Rhythm.* 2006;21(1):68–76. doi: 10.1177/0748730405283154.
- Merikanto I., Kronholm E., Peltonen M., Laatikainen T., Lahti T., Partonen T. Relation of Chronotype to Sleep Complaints in the General Finnish Population. *Chronobiol Int.* 2012;29(3):311–317. doi: 10.3109/07420528.2012.655870.
- Gottlieb D.J., O'Connor G.T., Wilk J.B. Genome-Wide Association of Sleep and Circadian Phenotypes. *BMC Med Genet.* 2007;8(Suppl 1):S9. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S9.
- Heath A.C., Kendler K.S., Eaves L.J., Martin N.G. Evidence for Genetic Influences on Sleep Disturbance and Sleep Pattern in Twins. *Sleep.* 1990;13(4):318–335. doi: 10.1093/sleep/13.4.318.
- Klei L., Reitz P., Miller M., Wood J., Maendel S., Gross D. et al. Heritability of Morningness-Eveningness and Self-Report Sleep Measures in a Family-

- Based Sample of 521 Hutterites. *Chronobiol Int.* 2005;22(6):1041–1054. doi: 10.1080/07420520500397959.
14. Suh S., Ryu H., Kim S., Choi S., Joo E.Y. Using Mid-Sleep Time to Determine Chronotype in Young Adults with Insomnia-Related Symptoms. *Sleep Med Res.* 2017;8(2):107–111. doi: 10.17241/smr.2017.00115.
 15. Taillard J., Philip P., Bioulac B. Morningness/Eveningness and the Need for Sleep. *J Sleep Res.* 1999;8(4):291–295. doi: 10.1046/j.1365-2869.1999.00176.x.
 16. Wittmann M., Dinich J., Mewro M., Roenneberg T. Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiol Int.* 2006;23(1–2):497–509. doi: 10.1080/07420520500545979.
 17. Roenneberg T., Pilz L.K., Zerbini G., Winnebeck E.C. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology (Basel).* 2019;8(3). doi: 10.3390/biology8030054.
 18. Zavada A., Gordijn M.C.M., Beersma D.G.M., Daan S., Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness Score. *Chronobiol Int.* 2005;22(2):267–278. doi: 10.1081/CBI-200053536.
 19. Putilov A.A., Sveshnikov D.S., Puchkova A.N., Dorokhov V.B., Bakaeva Z.B., Yakunina E.B. et al. Single-Item Chronotyping (SIC), a Method to Self-Assess Diurnal Types by Using 6 Simple Charts. *Pers Individ Dif.* 2021;168:1–8. doi: 10.1016/j.paid.2020.110353.
 20. Pandi-Perumal S.R., Smits M., Spence W., Srinivasan V., Cardinali D.P., Lowe A.D., Kayumov L. Dim Light Melatonin Onset (DLMO): A Tool for the Analysis of Circadian Phase in Human Sleep and Chronobiological Disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(1):1–11. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.020.
 21. Keijzer H., Smits M.G., Duffy J.F., Curfs L.M.G. Why the Dim Light Melatonin Onset (DLMO) Should Be Measured before Treatment of Patients with Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep Med Rev.* 2014;18(4):333–339. doi: 10.1016/j.smrv.2013.12.001.
 22. Barclay N.L., Eley T.C., Buysse D.J., Archer S.N., Gregory A.M. Diurnal Preference and Sleep Quality: Same Genes? A Study of Young Adult Twins. *Chronobiol Int.* 2010;27(2):278–296. doi: 10.3109/07420521003663801.
 23. Miyama H., Shimura A., Furuichi W., Seki T., Ono K., Masuya J. et al. Association of Chronotypes and Sleep Disturbance with Perceived Job Stressors and Stress Response: A Covariance Structure Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:1997–2005. doi: 10.2147/NDT.S262510.
 24. Vitale J.A., Roveda E., Montaruli A., Galasso L., Weydahl A., Caumo A., Carandente F. Chronotype Influences Activity Circadian Rhythm and Sleep: Differences in Sleep Quality Between Weekdays and Weekend. *Chronobiol Int.* 2015;32(3):405–415. doi: 10.3109/07420528.2014.986273.
 25. Silva V.M., Magalhaes J.E.M., Duarte L.L. Quality of Sleep and Anxiety are Related to Circadian Preference in University Students. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238514. doi: 10.1371/journal.pone.0238514.
 26. Fernández-Mendoza J., Vela-Bueno A., Vgontzas A.N., Olavarrieta-Bernardino S., Ramos-Platón M.J., Bixler E.O., De la Cruz-Troca J.J. Nighttime Sleep and Daytime Functioning Correlates of the Insomnia Complaint in Young Adults. *J Adolesc.* 2009;32(5):1059–1074. doi: 10.1016/j.adolescence.2009.03.005.
 27. Selvi Y., Aydın A., Gulec M., Boysan M., Besiroglu L., Ozdemir P.G., Kilic S. Comparison of Dream Anxiety and Subjective Sleep Quality Between Chronotypes. *Sleep Biol Rhythms.* 2012;10(1):14–22. doi: 10.1111/j.1479-8425.2011.00511.x.
 28. Li S.X., Chan N.Y., Man Yu M.W., Lam S.P., Zhang J., Yan Chan J.W. et al. Eveningness Chronotype, Insomnia Symptoms, and Emotional and Behavioural Problems in Adolescents. *Sleep Med.* 2018;47:93–99. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.025.
 29. Alvaro P.K., Roberts R.M., Harris J.K. The Independent Relationships between Insomnia, Depression, Subtypes of Anxiety, and Chronotype during Adolescence. *Sleep Med.* 2014;15(8):934–941. doi: 10.1016/j.sleep.2014.03.019.
 30. Duffy J.F., Rimmer D.W., Czeisler C.A. Association of Intrinsic Circadian Period with Morningness-Eveningness, Usual Wake Time, and Circadian Phase. *Behav Neurosci.* 2001;115(4):895–899. doi: 10.1037/0735-7044.115.4.895.
 31. Emens J.S., Yuhas K., Rough J., Kocher N., Peters D., Lewy A.J. Phase Angle of Entrainment in Morning- and Evening-Types Under Naturalistic Conditions. *Chronobiol Int.* 2009;26(3):474–493. doi: 10.1080/07420520902821077.
 32. Fossum I.N., Nordnes L.T., Storemark S.S., Bjorvatn B., Pallesen S. The Association Between Use of Electronic Media in Bed Before Going to Sleep and Insomnia Symptoms, Daytime Sleepiness, Morningness, and Chronotype. *Behav Sleep Med.* 2014;12(5):343–357. doi: 10.1080/15402002.2013.819468.
 33. Martínez-Lozano N., Barraco G.M., Rios R., Ruiz M.J., Tvarijonavičute A., Fardy P. et al. Evening Types Have Social Jet Lag and Metabolic Alterations in School-Age Children. *Sci Rep.* 2020;10(1):16747. doi: 10.1038/s41598-020-73297-5.
 34. Sack R.L., Auckley D., Auger R.R., Carskadon M.A., Wright K.P. Jr, Vitiello M.V., Zhdanova I.V. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders: An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 2007;30(11):1460–1483. doi: 10.1093/sleep/30.11.1460.
 35. Czeisler C.A., Weitzman E.D., Moore-Ede M.C., Zimmerman J.C., Knauer R.S. Human Sleep: Its Duration and Organization Depend on Its Circadian Phase. *Science.* 1980;210(4475):1264–1267. doi: 10.1126/science.7434029.
 36. Dijk D.J., Czeisler C.A. Paradoxical Timing of the Circadian Rhythm of Sleep Propensity Serves to Consolidate Sleep and Wakefulness in Humans. *Neurosci Lett.* 1994;166(1):63–68. doi: 10.1016/0304-3940(94)90841-9.
 37. Passos G.S., Santana M.G., Poyares D., D'Aurea C.V., Teixeira A.A., Tufik S., de Mello M.T. Chronotype and Anxiety Are Associated in Patients with Chronic Primary Insomnia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2017;39(2):183–186. doi: 10.1590/1516-4446-2016-2007.
 38. Ong J.C., Huang J.S., Kuo T.F., Manber R. Characteristics of Insomniacs with Self-Reported Morning and Evening Chronotypes. *J Clin Sleep Med.* 2007;03(03):289–294. doi: 10.5664/jcs.m.26801.
 39. Flynn-Evans E.E., Shekleton J.A., Miller B., Epstein L.J., Kirsch D., Brogna L.A. et al. Circadian Phase and Phase Angle Disorders in Primary Insomnia. *Sleep.* 2017;40(12). doi: 10.1093/sleep/zsx163.
 40. Fossion R., Rivera A.L., Toledo-Roy J.C., Ellis J., Angelova M. Multiscale Adaptive Analysis of Circadian Rhythms and Intradaily Variability: Application to Actigraphy Time Series in Acute Insomnia Subjects. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181762. doi: 10.1371/journal.pone.0181762.
 41. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G. et al. European Guideline for the Diagnosis and Treatment of Insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675–700. doi: 10.1111/jsr.12594.
 42. Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS One.* 2013;8(5):e63773. doi: 10.1371/journal.pone.0063773.
 43. Weishaupt J.H., Bartels C., Pölking E., Dietrich J., Rohde G., Poeggeler B. et al. Reduced Oxidative Damage in ALS by High-Dose Enteral Melatonin Treatment. *J Pineal Res.* 2006;41(4):313–23. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00377.x.
 44. Lemoine P., Garfinkel D., Laudon M., Nir T., Zisapel N. Prolonged-Release Melatonin for Insomnia – An Open-Label Long-Term Study of Efficacy, Safety, and Withdrawal. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:301–311. doi: 10.2147/TCRM.S23036.
 45. Shechter A., Kim E.W., St-Onge M.P., Westwood A.J. Blocking Nocturnal Blue Light for Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *J Psychiatr Res.* 2018;96:196–202. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.10.015.

Информация об авторах:

Пучкова Александра Николаевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории нейробиологии сна и бодрствования, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук; 117485, Россия, Москва, ул. Бултерова, д. 5А; e-mail: puchkovaan@gmail.com

Полуктов Михаил Гурьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Information about authors:

Alexandra N. Puchkova, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Neurobiology of Sleep and Wakefulness, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS; 5a, Butlerov St., Moscow, 117485, Russia; e-mail: puchkovaan@gmail.com

Mikhail G. Poluktov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Практические аспекты назначения противопаркинсонических препаратов. Место амантадинов в лечении болезни Паркинсона

Н.В. Титова^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-7044-3013, e-mail: nattitova@yandex.ru

А.А. Портупеев³, ORCID: 0000-0003-4764-3399, e-mail: interceple@gmail.com

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

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

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Лечение двигательных симптомов болезни Паркинсона (БП) включает в себя назначение дофаминергических, а также недофаминергических препаратов в моно- или в комбинированной терапии. Одним из ключевых лекарственных средств при БП является леводopa, признанная «золотым стандартом». Леводopa может также использоваться в качестве диагностического теста для верификации диагноза «БП». Другими противопаркинсоническими препаратами являются препараты, работающие через систему дофамина (ингибиторы MAO-B, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы COMT), а также через систему глутамата, в частности, блокаторы NMDA-рецепторов (амантадины). Успешность лечения БП зависит от правильного выбора стартового препарата и корректности последующего лечения. Основными параметрами, которые индивидуализировано определяют препарат для инициации терапии, являются возраст пациента, выраженность и тип двигательного дефицита, состояние когнитивных функций и образ жизни. Несмотря на то что леводopa является самым эффективным препаратом, ее использование неизбежно ведет к развитию моторных флуктуаций и дискинезий. До назначения леводопы, помимо ингибиторов MAO-B и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), в качестве монотерапии могут использоваться амантадины. При замене противопаркинсонического препарата необходимо использовать коэффициент для расчета эквивалентной дозы леводопы. По мере прогрессирования заболевания на развернутой стадии БП применяются подходы для коррекции двигательных осложнений длительной леводopa-терапии. Моторные флуктуации требуют изменения режима дозирования леводопы (суточной дозы и кратности приема), а также добавления дополнительного препарата АДР, ингибитора MAO-B или ингибитора COMT. При развитии дискинезий их коррекция зависит от их типа. Самый частый вид дискинезий – дискинезии пика дозы, появляющиеся на фоне максимальной концентрации леводопы в плазме крови. Добавление к леводопе амантадина обеспечивает быстрый и долговременный антидискинетический эффект, что подтверждено в открытых и двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. По сравнению с амантадина хлоридом, амантадина сульфат обладает более стабильными фармакокинетическими параметрами и лучшим профилем безопасности. Раствор амантадина сульфата для парентерального введения является препаратом для выведения пациентов из состояния декомпенсации или акинетического криза. Спектр действия амантадинов при БП также включает положительное влияние на утомляемость и апатию. А по данным проведенных исследований применение амантадинов у пациентов с БП может способствовать увеличению продолжительности жизни, положительно влиять на выживаемость и снижать риск деменции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводopa, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO-B, амантадины, амантадина сульфат, моторные флуктуации, дискинезии

Благодарности. Авторы выражают благодарность И.В. Штучному за помощь в создании иллюстративного материала для статьи.

Для цитирования: Титова Н.В., Портупеев А.А. Практические аспекты назначения противопаркинсонических препаратов. Место амантадинов в лечении болезни Паркинсона. *Медицинский совет*. 2021;(1):63–74. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-63-74

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical aspects of prescribing antiparkinsonian drugs. The place of amantadines in the management of Parkinson's disease

Nataliya V. Titova^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-7044-3013, e-mail: nattitova@yandex.ru

Artem A. Portupeevev³, ORCID: 0000-0003-4764-3399, e-mail: interceple@gmail.com

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

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

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Treatment of Parkinson's disease (PD) includes the administration of dopaminergic and occasionally non-dopaminergic drugs, in mono- or in combination therapy. One of the key drug used to treat Parkinson's disease is levodopa considered a gold standard.

In addition levodopa can also be used as a challenge test to confirm the accuracy of diagnosis of PD known as the “Levodopa challenge test”. However many non levodopa class of drugs are also used and consist of dopamine agonists (ADRs), MAO-B and COMT inhibitors, as well as drugs working on glutamate such as a group of drug with NMDA receptor inhibitor activity (amantadines). The successful treatment of PD therefore depends on the correct choice of drugs to initiate treatment and sustenance of such therapy. The main parameters for personalised treatment include the patient's age, severity and pattern of motor deficit, the state of cognitive function and lifestyle. Levodopa, although the most effective, is almost invariably associated with motor fluctuations and dyskinesias. Before prescribing levodopa, in addition to MAO-B inhibitors and ADRs, amantadines can be used as a monotherapy. Once replacement of therapy is required, then it is necessary to use a coefficient to calculate an equivalent dose of levodopa known as the levodopa equivalent dose. Progression of PD is inevitable inspite of adequate symptomatic therapy and at the advanced stage of PD approaches for the management of motor complications of levodopa need to be considered. For motor fluctuations these strategies require a change in the dosage regimen of levodopa (daily dose and frequency of intake), as well as the addition of an adjunct drug – ADRs, MAO-B inhibitor or COMT inhibitor. When dyskinesias arise, the management depends on correct identification of the type of dyskinesias. The commonest type of dyskinesia is peak dose dyskinesias related to peak plasma levodopa levels after intake. Amantadine provides a quick and long-lasting antidyskinetic effect which has been confirmed in open label as well as double-blind placebo-controlled studies. Compared to amantadine chloride, amantadine sulfate has more stable pharmacokinetic parameters and a better safety profile. In addition, parenteral administration of amantadine sulfate can be utilized for severely ill patients with akinetic crisis in PD. Amantadine also has a broad spectrum effect and these may include improvement of fatigue and apathy. Some data also suggest that the use of amantadine in patients may increase life expectancy, improve survival and reduce the risk of dementia.

Keywords: Parkinson's disease, levodopa, dopamine receptor agonists, MAO-B inhibitors, amantadines, amantadine sulfate, motor fluctuations, dyskinesias

Acknowledgments. The authors are grateful to I.V. Shtuchniy for help in creating illustrations for the article.

For citation: Titova N.V., Portupuev A.A. Practical aspects of prescribing antiparkinsonian drugs. The place of amantadines in the management of Parkinson's disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):63–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-63-74.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием. Согласно эпидемиологическим исследованиям в настоящее время в мире 6 млн человек страдают БП. В период с 1990 по 2016 г. распространенность БП выросла на 74%, и ожидается, что показатель распространенности к 2030 г. увеличится еще в 2–3 раза [1]. Для диагностики БП в течение многих лет использовались критерии Банка мозга Общества БП Великобритании [2]. В 2016 г. Международное общество двигательных нарушений разработало модифицированные и дополненные критерии «MDS-PD» [3]. Начало терапии сразу же после постановки диагноза определяет лучшее качество жизни пациента в перспективе [4]. Хотя нет разработанной универсальной схемы лечения при БП, существуют алгоритмы, принципы и практические рекомендации, которые в каждой конкретной ситуации могут обеспечить индивидуализированный подход. Корректное и своевременное использование всего терапевтического арсенала противопаркинсонических препаратов позволяет добиться хорошего симптоматического эффекта, а также в случае диагностических трудностей использовать ответ двигательного состояния на один из них (леводопу) в качестве теста для верификации диагноза «БП».

НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕВОДОПЫ В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТА

Правильная постановка диагноза при паркинсонизме позволяет спрогнозировать ответ на препараты леводопы.

При БП, в отличие от вторичного паркинсонизма и паркинсонизма при других нейродегенеративных заболеваниях, отмечается хороший ответ на леводопу. Эта особенность была зафиксирована в клинических критериях БП. В критериях Банка мозга Общества БП Великобритании к критериям, подтверждающим диагноз, относится сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более, а к критериям исключения БП – отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (при исключении мальабсорбции) [2]. В критериях «MDS PD» первым из списка критериев, подтверждающих диагноз «БП», является «четкий и драматический положительный ответ на дофаминергическую терапию. Во время первоначального лечения пациент вернулся к нормальному или почти нормальному уровню функционирования» [3].

На ранних этапах заболевания не всегда есть возможность четко дифференцировать БП от других вариантов паркинсонизма. В этих ситуациях в клинической практике возможно проведение диагностического теста с леводопой, который обладает при БП высокой чувствительностью и специфичностью. Положительный леводоп-тест является признаком в пользу паркинсонизма именно при БП.

Диагностический тест с леводопой имеет два основных варианта проведения – тест с кратковременным и тест с длительным назначением леводопы («острый» и «хронический» тест). До начала тестирования и после окончания леводоп-теста необходимо оценить моторный статус, чтобы зафиксировать степень уменьшения симптоматики или нечувствительность пациента к леводопе. Для этого удобно использовать III часть шкалы UPDSR, а также показатель скорости ходьбы.

Для «острого» теста пациенту назначается однократная доза препарата леводопы (200–250 мг). Тест считается положительным при 30%-ном улучшении симптомов. Для уменьшения риска тошноты и ортостатической гипотензии предварительно рекомендуется принять 1 таблетку домперидона. Надо сказать, что проведение теста в виде однократного приема может давать ложноотрицательный результат. Также улучшение менее 20–30% можно ожидать при незначительно выраженных проявлениях паркинсонизма (когда общий балл по шкале UPDRS менее 10) [5].

Другим возможным вариантом оценить чувствительность пациента к леводопе является способ с использованием суточной дозы 200–250 мг, разделенной на три приема, в течение 3–4 дней (возможно до 1–2 нед.) и последующей оценкой моторного состояния.

В некоторых ситуациях длительность тестового приема леводопы может быть увеличена, особенно в случае выявленной нечувствительности. При отсутствии ответа или слабом ответе (менее 30% улучшения) рекомендуется продлить пробное лечение с постепенным увеличением дозы. По данным литературы, при отсутствии явного улучшения такой «хронический» тест может растягиваться более чем на 1–6 мес. с постепенным увеличением дозы (максимально до 1 000 мг/сут) [6]. Естественно, в этом случае речь вряд ли идет о БП, а наиболее вероятно – о синдроме паркинсонизма в рамках других заболе-

ваний, а также о выяснении возможной эффективности высоких доз леводопы у такого пациента.

В систематическом анализе 13 исследований была оценена диагностическая значимость теста с леводопой. Чувствительность «острого» леводопы-теста для постановки диагноза «БП» составила 0,75 (95% ДИ: 0,64, 0,85), «хронического» – 0,91 (95% ДИ: 0,85, 0,99), специфичность «острого» теста – 0,87 (95% ДИ: 0,77, 0,97), «хронического» – 0,77 (95% ДИ: 0,61, 0,93) [6].

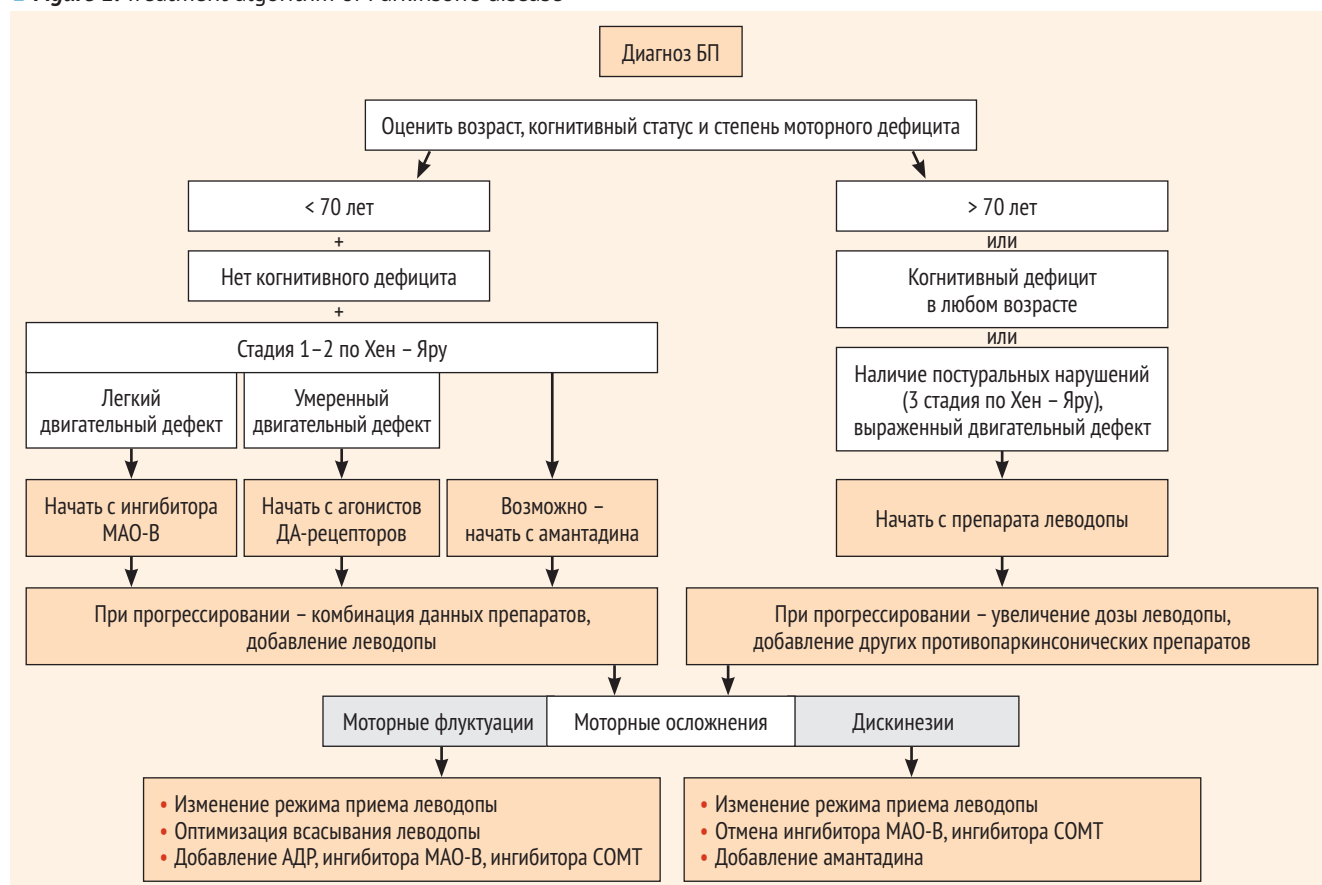
ВЫБОР СТАРТОВОГО ПРЕПАРАТА И ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Основными критериями выбора стартового препарата являются возраст, выраженность двигательного дефекта, состояние когнитивных функций, а также образ жизни (рис. 1).

В возрасте до 70 лет с целью отсрочить появление леводопы-индуцированных моторных осложнений (в первую очередь дискинезий) рекомендуется начинать лечение с ингибиторов MAO-B или агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Эти группы препаратов признаны эффективными для симптоматического лечения БП [7], и в обзоре рекомендаций EFNS и европейской секции MDS им присвоен наивысший уровень рекомендаций А [8]. Эффект ингибиторов MAO-B (Разагилин) обусловлен ингибированием в головном мозге фермен-

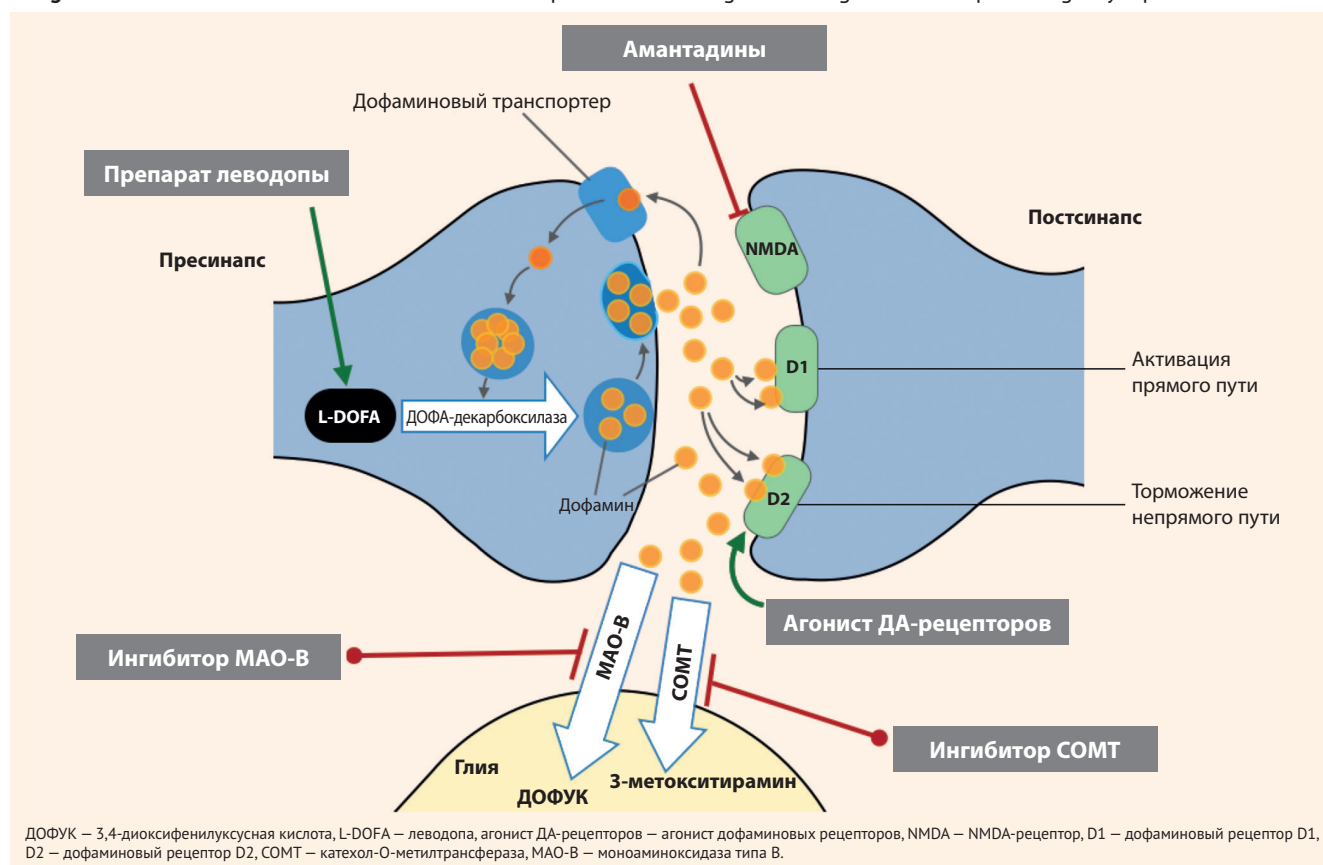
● **Рисунок 1.** Алгоритм лечения болезни Паркинсона

● **Figure 1.** Treatment algorithm of Parkinson's disease



● **Рисунок 2.** Основные точки приложения и механизм действия противопаркинсонических препаратов на уровне nigrostriального дофаминергического синапса

● **Figure 2.** The main sites and mode of action of antiparkinsonian drugs at the nigrostriatal dopaminergic synapse



та моноаминоксидазы, в результате чего тормозится распад дофамина и увеличивается его концентрация в синаптической щели (рис. 2). Это препарат с очень хорошей переносимостью и удобной схемой приема: 1 мг (1 таблетка) один раз в день независимо от приема пищи и отсутствием периода титрации. Разагилин привлёк к себе больше внимания после завершения двух крупных исследований у пациентов с ранней стадией БП – TEMPO и ADAGIO, которые проводились по протоколу отсроченного старта и в которых были получены подтверждения возможного модифицирующего влияния на течение БП [9, 10].

АДР – другая многочисленная группа противопаркинсонических препаратов. Представителями ее являются прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин. Механизм действия связан с непосредственным влиянием на дофаминовые рецепторы (D1 и D2) в обход дегенерирующих дофаминергических нейронов (рис. 2). В нескольких исследованиях было показано, что за счет назначения АДР, а не леводопы, в качестве стартовой терапии можно снизить риски развития дискинезий в будущем [11–13]. Несмотря на эффективность в отношении двигательных симптомов, не все пациенты хорошо переносят лечение с помощью АДР. Из всех групп противопаркинсонических препаратов АДР характеризуются наиболее частым развитием побочных эффектов. Среди

них наиболее распространенные – тошнота, рвота, снижение артериального давления и ортостатическая гипотензия, галлюцинации, нарушение ночного сна, повышенная дневная сонливость (в некоторых ситуациях нарколептические эпизоды с внезапным засыпанием без предшествующей сонливости), периферические отеки. Кроме того, у 20–40% пациентов, принимающих АДР (ропинирол, прамипексол), с течением времени развиваются импульсивно-компульсивные нарушения (например, патологическая тяга к азартным играм, страсть к покупкам, нарушение сексуального и пищевого поведения, навязчивый хоббизм и неконтролируемый избыточный прием дофаминергических препаратов) [14, 15]. Другая проблема, с которой может столкнуться пациент при необходимости отмены АДР, – это синдром отмены, когда резко нарастают симптомы абстиненции (тревога, панические атаки, раздражительность, выраженные вегетативные симптомы с потливостью, боль, непреодолимое желание снова начать прием препарата) [16]. Для минимизации риска побочных эффектов после инициации терапии АДР рекомендуется обязательная медленная титрация, назначение препарата после еды и использование домперидона за 15–20 мин до приема АДР при возникновении тошноты и других побочных эффектов.

Еще одной опцией для терапии ранней стадии может выступать назначение амантадинов. Этой группе препа-

ратов в обзоре рекомендаций EFNS и европейской секции MDS присвоен уровень рекомендаций В [8]. Представителем этой группы является амантадина сульфат (ПК-Мерц, производитель – компания Merz), который в отличие от амантадина хлорида имеет лучший фармакокинетический профиль с более плавным изменением концентрации и поддержанием постоянного уровня действующего вещества в плазме крови [17]. Амантадина сульфат является блокатором глутаматных NMDA-рецепторов, а также имеет дополнительные дофаминергические эффекты (стимуляция выброса дофамина из пресинаптических окончаний, увеличение синтеза дофамина, уменьшение обратного захвата дофамина) и мягкий холинолитический эффект (рис. 2) [18]. Возможность использовать амантадины для монотерапии была подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [19], а также в наблюдательном исследовании, где сравнивалась эффективность амантадина и леводопы [20]. Амантадины в целом обладают хорошей переносимостью. Побочные эффекты отмечаются нечасто. Могут появляться отеки нижних конечностей, livedo reticularis, сухость во рту, галлюцинации, нарушения сна. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) имеет более благоприятный профиль безопасности, чем амантадина хлорид, и в связи с этим может использоваться в больших дозах. Это позволяет добиться большей эффективности. Если максимальной дозой для амантадина хлорида является 300 мг/сут, то для амантадина сульфата – 600 мг/сут [17]. Так же как и АДР, амантадины назначаются после еды путем медленного титрования с наращиванием дозировки на 100 мг (1 таблетка) каждую неделю. Стандартной средней суточной дозой является 300 мг, разделенных на три приема. При использовании больших суточных доз (например, 4 табл/сут) рекомендуется сохранять трехкратный прием с назначением большей дозы утром (200 мг утром, 100 мг днем, 100 мг вечером). В случае возбуждающего действия препарата в вечернее время, для профилактики нарушений сна можно рекомендовать сместить второй и третий приемы на более ранний период дня (последний прием до 17 ч).

Семьдесят лет являются возрастной границей, после достижения которой в качестве стартового препарата рассматривается леводопа как «золотой стандарт» безопасности противопаркинсонических лекарственных средств [21]. Надо сказать, что на практике некоторых пациентов в возрасте старше 70 лет с сохраненными когнитивными функциями и хорошим соматическим состоянием ведут как более молодых, т. е. начинают лечение не с леводопа-содержащих препаратов. Обычно это те пациенты, о которых говорят, что их биологический возраст меньше паспортного.

Начало терапии леводопой начинают с минимальных доз – с ¼ таблетки (от 200–250 мг) два раза в день и далее путем медленной титрации повышают дозу до минимальной эффективной дозы с трехкратным режимом приема. Допустимый минимальный временной шаг титрации составляет три дня. С пациентом нужно огово-

рить, что леводопа принимается не менее чем за 30 мин до еды или через 1 ч после. Необходимость разносить по времени еду и прием препарата обусловлена конкуренцией с белками пищи в процессе всасывания из желудочно-кишечного тракта и транспортировки через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [22].

Второй упомянутый критерий для выбора стартового препарата – это выраженность моторного дефицита. На 1–2-й стадии заболевания по шкале Хен – Яра при минимальном двигательном дефиците можно применять ингибиторы MAO-B, поскольку они несколько уступают по эффективности другим противопаркинсоническим препаратам. При большей выраженности моторных симптомов, а также при преобладании в клинической картине дрожания препаратами первой линии могут быть АДР. В случае непереносимости АДР препаратом выбора могут выступать амантадины. Амантадины в большей степени влияют на ригидность и брадикинезию и в меньшей степени на тремор.

Сигналом для начала терапии с леводопой как самого эффективного противопаркинсонического препарата должно рассматриваться появление признаков постуральной неустойчивости, что является маркером наступившей третьей стадии по шкале Хен – Яра. Назначение леводопы в конце второй – начале третьей стадии позволяет продлить третью стадию заболевания и увеличить продолжительность жизни [23]. Запоздалое назначение леводопы чаще всего связано с иррациональным убеждением о токсических эффектах препарата и с желанием любым способом избежать развития моторных осложнений – леводопа-фобией [24, 25].

Третий важный критерий для выбора препарата – это когнитивный статус. При грубых когнитивных нарушениях целесообразно вести пациента на монотерапии леводопой, которая по сравнению со всеми другими противопаркинсоническими препаратами является наиболее «бережной» для когнитивных функций и обладает наименьшим галлюциногенным эффектом.

ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ И СРЕДНЕТЕЖЕЛЫХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

До назначения леводопы при недостаточной эффективности монотерапии ингибитора MAO-B, АДР или амантадина в максимально переносимых дозах используются их комбинации. Если же это не обеспечивает адекватного контроля двигательного состояния, к терапии подключают леводопа-содержащий препарат в минимально эффективной дозе. Бывают ситуации, когда приходится очень рано и форсировано подсоединять препараты леводопы. Обычно это связано с необходимостью высокой двигательной и повседневной активностью пациента, что чаще обусловлено особенностями профессии и образа жизни. Такая потребность зачастую возникает у более молодых, работающих и социально активных пациентов, у которых необходимый уровень моторного состояния не обеспечивается на фоне других противопаркинсонических препаратов. Учитывая, что моло-

дой возраст является фактором риска более быстрого развития дискинезий [26], решение о добавлении леводопы у молодого больного должно приниматься с ним совместно в результате обсуждения пользы в отношении повседневной активности в настоящее время и рисков моторных осложнений в будущем.

При использовании препаратов леводопы нужно помнить, что высокая суточная доза леводопы является фактором риска для развития моторных осложнений. В исследовании ELLDOPA было показано, что достижение суточной дозы в 600 мг значительно увеличивает частоту моторных осложнений, и моторные флуктуации и дискинезии могут появляться уже через 0,5–2 года. К примеру, уже через 9 мес. флуктуации развивались в 20% случаев, а дискинезии – в 16% [27]. Поэтому рассматривать вопрос увеличения дозы леводопы нужно только в том случае, если за счет других мер (правильный прием леводопы относительно приемов пищи, добавление других групп противопаркинсонических препаратов) не удастся добиться желаемого эффекта. Максимальные суточные дозы леводопы не должны превышать 1000 мг.

Кумулятивный противопаркинсонический эффект может обеспечиваться за счет комбинирования леводопы не только с ингибитором МАО-В и АДР, но и с амантадинами. При этом было показано, что даже если амантадин был неэффективным в монотерапии, он может оказать эффект у того же пациента в комбинации с леводопой [28]. До начала лечения, а также периодически на фоне терапии рекомендуется проводить нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивного статуса. Это позволит вовремя вносить соответствующие коррективы. При выявлении выраженных когнитивных расстройств постепенно отменяют нелеводопа-содержащие препараты. Такая же тактика используется при появлении психотических расстройств.

ЭКВИВАЛЕНТНАЯ ДОЗА ЛЕВОДОПЫ

В клинической практике нередко возникает необходимость перевести пациента на схему лечения с новыми комбинациями препаратов и при этом не потерять в эффекте. Для этого существуют коэффициенты для расчета «эквивалентной дозы леводопы» (L-dopa equivalent dose (LED)) [29]. Другими словами, при переводе пациента на другие комбинации препаратов, чтобы сохранить эффективность лечения, эквивалентная доза леводопы должна оставаться неизменной. При этом коэффициент для стандартного препарата леводопы считается равным 1, и для каждого противопаркинсонического препарата исходя из множества исследований был высчитан свой коэффициент конверсии. Основные коэффициенты конверсии для высчитывания эквивалентной дозы леводопы (LED) представлены в *таблице*. К примеру, необходимо по какой-то причине «переключить» пациента, получающего пирибедил 50 мг 3 раза в день, на амантадин в эквивалентной дозе. Исходя из коэффициента конверсии для пирибедила, LED для

● **Таблица.** Коэффициент конверсии для расчета эквивалентной дозы леводопы

● **Table.** Conversion rate for calculating the equivalent levodopa dose

Препарат	Коэффициент конверсии
Стандартный препарат леводопы	×1
Леводопа с замедленным высвобождением	×0,75
Прамипексол	×100
Ропинирол	×20
Ротиготин	×30
Пирибедил	×1
Разагилин	×100
Амантадин	×1

пирибедила составит $150 \text{ мг} \times 1 = 150 \text{ мг}$, что соответствует 150 мг амантадина, для которого коэффициент конверсии также равен 1. Конечно, надо понимать всю условность и некую искусственность этих коэффициентов и использовать их не как догму, а как ориентир, и в каждом конкретном случае подбирать дозировку индивидуально. Перевод пациента на другую схему лечения без учета примерной эквивалентности доз может спровоцировать острую декомпенсацию состояния.

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛЕВОДОПА-ТЕРАПИИ НА РАЗВЕРНУТОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В начале лечения отмечается стабильная реакция на леводопу. Она проявляется в бесперебойном контроле двигательных симптомов в течение дня независимо от трехкратного приема леводопы. С течением времени такой долговременный ответ становится все менее выраженным и симптоматический эффект укорачивается. В результате уровень стриарного дофамина и, как следствие, двигательное состояние приходят в зависимость от концентрации леводопы в плазме крови, что носит название моторных флуктуаций. Их появление связано с прогрессированием нейродегенеративного процесса и утратой «буферных» свойств дофаминергических нейронов, коротким периодом полужизни леводопы (90 мин), а также нарушением всасывания леводопы в кишечнике из-за замедления эвакуаторной функции желудка при БП [30]. Моторные флуктуации являются неизбежным закономерным этапом леводопа-терапии. Их первые признаки появляются в течение 1 года лечения леводопой у 30% пациентов, а в течение первых трех лет – у 50% [27, 31, 32].

Наиболее частыми вариантами моторных флуктуаций является феномен истощения эффекта дозы леводопы (когда ближе к следующему приему леводопы начинают нарастать симптомы паркинсонизма), феномен отсроченного включения (через 60 мин и более после приема очередной дозы) и возникающий позже феномен

ON-OFF («включения-выключения») с резкими переходами между состоянием с хорошим контролем симптомов и состоянием с обездвиженностью. Основными возможными подходами для коррекции этих типов моторных флуктуаций являются стратегии, которые обеспечивают более длительную стимуляцию дофаминовых рецепторов: увеличение общей суточной дозы леводопы за счет увеличения разовых доз и/или кратности приема леводопы, а также добавление к леводопе дополнительных препаратов: АДР, ингибиторов МАО-В, ингибиторов COMT. Согласно проведенному метаанализу исследований, некоторым преимуществом обладает применение в качестве второго препарата АДР (среднее уменьшение длительности периода выключения на 1,54 ч и возможность снижения дозы леводопы в среднем на 116 мг/сут). Ингибиторы МАО-В и ингибиторы COMT обладают практически сопоставимым эффектом при добавлении к леводопе [33].

При возникновении первых признаков флуктуаций необходимо проверить правильность приема леводопы пациентом: не менее чем за 30 мин до еды или не менее чем через 1 ч после еды. В случае приема белковой пищи желательно принимать препарат до еды [34, 35]. По мере прогрессирования заболевания уровень стриарного дофамина приходит в большую зависимость от биодоступности леводопы. Поскольку леводопа всасывается исключительно в проксимальном отделе тонкого кишечника, замедленная эвакуация содержимого из желудка может приводить к замедлению наступления клинического ответа или полному отсутствию эффекта от принятой дозы [36]. Поэтому меры, направленные на улучшение моторики желудка, такие как прием домперидона, отмена препаратов с холинолитическим действием и борьба с запорами, могут обеспечить более предсказуемый ответ на леводопу. Также для коррекции моторных флуктуаций можно рекомендовать низкобелковую диету. Тем пациентам, чья двигательная активность ухудшается в дневные часы, желательно исключить белковую пищу в первой половине дня. Если же двигательная активность обычно становится хуже в вечерние часы, то прием белковой пищи во второй половине дня желательно перенести на утреннее время.

С периодами выключения связывают и появление ночной акинезии и акинезии раннего утра, а также застываний. При ночной акинезии может оказать положительный эффект назначение пролонгированного препарата леводопы перед сном, а также вечерний прием агониста дофаминовых рецепторов. В случае акинезии раннего утра для более быстрого включения назначается растворимая в воде быстродействующая форма леводопы.

В то же время моторные флуктуации могут сопровождаться и дискинезиями – произвольными избыточными движениями различной интенсивности и разных типов [30, 37]. Через 5 лет терапии леводопой частота дискинезий достигает 36%, через 10 лет – 88% [38, 39]. Факторами риска развития дискинезий являются высокая доза леводопы, большая тяжесть и большая длительность заболевания, молодой возраст, женский пол, низ-

кий вес [30]. При возникновении дискинезий нужно определиться, с каким периодом действия леводопы связано их возникновение. От этого зависят подходы к их коррекции.

На период выключения приходится такой вид дискинезий, как дистония (чаще всего нижних конечностей), который совпадает с нарастанием симптомов паркинсонизма. Дистония нередко сопровождается сильными болевыми ощущениями. Обоснованной мерой в случае дистонии периода выключения будет применение подходов, которые используются для коррекции феномена истощения дозы леводопы и феномена «включения-выключения». В случае низкой эффективности этих мер в схему лечения могут подключаться небольшие дозы клоназепама и баклофена.

Наиболее редким вариантом дискинезий являются двухфазные дискинезии, которые появляются в период подъема концентрации леводопы и в период ее снижения, т. е. в самом начале включения и в самом его конце. Эти дискинезии трудны для коррекции. Наиболее эффективной стратегией является усиление терапии и сглаживание перепадов концентрации леводопы за счет укорочения интервалов между приемами и нередко увеличения разовых доз. Данная методика перекрывающихся доз позволяет в некоторой степени нивелировать периоды подъема и снижения плазменного уровня леводопы. Однако такой подход с течением времени закономерно ведет к появлению тяжелых дискинезий пика дозы.

Самым частым видом дискинезий является хореоформный гиперкинез, который приходится на пик концентрации леводопы и на период максимальной стимуляции дофаминовых рецепторов (дискинезия пика дозы), т. е. на период максимального включения. Это самый частый вид дискинезий при БП. Первой абсолютно логичной мерой при этом будет уменьшение разовой дозы леводопы и учащение приема для сохранения суточной дозы. Уменьшить разовые дозы, а также суточную дозу леводопы можно, компенсаторно добавив в схему АДР. Обычно отменяют ингибиторы МАО-В и ингибиторы COMT. Можно рекомендовать прием леводопы во время еды. При наличии у больного грубых дискинезий пика дозы всегда нужно быть настороженным в отношении дофаминового дисрегуляторного синдрома. Препаратами, которые обладают собственной высокой антидискинетической активностью, доказанной в многочисленных исследованиях, являются амантадины. В клинической практике на стадии двигательных осложнений добавление амантадинов к леводопе является эффективной мерой для коррекции дискинезий. Механизм антидискинетического действия амантадина при БП связан с блокадой глутаматных NMDA-рецепторов стриатума и снижением активности кортикостриатного глутаматергического пути [40]. Положительный эффект на дискинезии был подтвержден также на животных моделях паркинсонизма [41]. Скорость развития антидискинетического действия после добавления амантадинов достаточно высокая: через 15 дней от начала приема выраженность

дискинезий снижалась на 45%. Прекращение приема амантадина приводило к усилению тяжести дискинезий [42]. Переключение амантадина на плацебо после приема амантадина в течение 1 года также приводило к увеличению дискинезий, что выражалось в повышении на 50% суммарного балла по пунктам 32 и 33 шкалы UPDRS, отражающей продолжительность дискинезий и инвалидизацию вследствие дискинезий [43]. По данным проведенных двойных слепых контролируемых исследований, тяжесть и длительность леводопа-индуцированных дискинезий при БП на фоне приема амантадина уменьшалась в среднем на 50% [44–49]. Также есть данные, демонстрирующие, что добавление амантадина к леводопе может сокращать и длительность периода выключения [50]. Долговременный антидискинетический эффект амантадина был подтвержден в исследовании L.V. Metman et al. Авторы показали, что уже в течение первых 3 нед. на фоне добавления амантадинов выраженность дискинезий сокращалась на 60%, и в течение года это положительное действие сохранялось на том же уровне [51]. Амантадины показывают эффект в отношении дискинезий у 70% пациентов [48]. В обзоре рекомендаций EFNS и европейской секции MDS амантадинам с целью коррекции дискинезий присвоен наивысший уровень рекомендаций А и указан диапазон среднеэффективных доз – 200–400 мг/сут [8]. Новой разработкой в лечении дискинезий при БП стала форма амантадина в виде капсул с замедленным высвобождением, которая принимается один раз в сутки. Эффективность этой пролонгированной формы амантадина в отношении дискинезий была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «EASE LID Study», что сопровождалось также уменьшением длительности OFF-периодов в течение суток [52]. В 2018 г. эксперты рабочей группы Международного общества двигательных нарушений в обзоре, основанном на последних данных доказательной медицины, в очередной раз сделали вывод о достоверной эффективности амантадинов в борьбе с леводопа-индуцированными дискинезиями (рис. 1) [7].

У амантадина сульфата (ПК-Мерц), помимо более благоприятного фармакокинетического профиля и лучшего профиля безопасности, по сравнению с амантадина хлоридом, имеется также инфузионная форма (500 мл раствора, содержащего 200 мг амантадина сульфата). Инфузионное внутривенное введение амантадина сульфата в виде готового раствора, так же как и прием таблетированной формы, показало выраженное снижение дискинезий в открытом и плацебо-контролируемом исследованиях [53, 54]. Возможность парентерального введения делает амантадина сульфат (ПК-Мерц) уникальным препаратом, не имеющим аналогов, в случае развития у пациента акинетического криза с обездвиженностью и нарушением бульбарных функций. Инфузии амантадина сульфата (ПК-Мерц) также эффективны для ускоренного выведения пациента из состояния декомпенсации БП, когда достаточно быстро нарастают клинические проявления заболевания. Подобная ситуация может быть

спровоцирована изменением схемы терапии, использованием препаратов, блокирующих дофаминергическую систему, присоединением интеркуррентных заболеваний, обезвоживанием и др. В этом случае, помимо коррекции дофаминергической терапии, используют парентеральное введение амантадина сульфата (ПК-Мерц) в дозе 200 мг (500 мл) два раза в день в течение 5–10 дней. При необходимости доза и длительность лечения могут быть увеличены – 200 мг (500 мл) три раза в день в течение 10–14 дней. Во избежание рикошетного усиления симптомов после прекращения курса внутривенных инфузий необходим перевод пациента на таблетированную форму амантадина сульфата (ПК-Мерц) в суточной дозе 300–600 мг/сут [55].

ВЛИЯНИЕ АМАНТАДИНА НА УТОМЛЯЕМОСТЬ И АПАТИЮ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Нередким и дезадаптирующим симптомом при БП является утомляемость. В исследовании 2006 г. Р. Martinez-Martin было показано, что у пациентов с БП, принимающих амантадины, значительно реже наблюдалась утомляемость [56]. Кроме того, в исследовании AMANDYSK были получены данные, которые могут свидетельствовать о дополнительном к антидискинетическому положительном эффекте амантадинов на апатию и утомляемость при БП [57]. Уменьшение утомляемости на фоне приема амантадина было отмечено и при других неврологических заболеваниях, в частности при рассеянном склерозе [58].

ОТДАЛЕННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НАЗНАЧЕНИЯ АМАНТАДИНОВ

В отношении амантадинов было проведено два очень значимых исследования, которые косвенно могут подтверждать нейропротекторный потенциал препарата.

В первом, рандомизированном исследовании было показано, что в группе пациентов с БП, получавших амантадин (250 человек), выживаемость и продолжительность жизни была достоверно выше, чем в группе больных, которые никогда не получали этот препарат (586 человек). Средняя продолжительность терапии амантадином составляла 37 мес. [59].

Результаты второго, ретроспективного исследования (в которое было включено 593 пациента) показали, что длительное применение амантадина у больных с БП способно увеличить выживаемость и снизить риск деменции. При этом длительность приема амантадинов имела положительную сильную корреляцию с длительностью заболевания до момента развития грубых когнитивных расстройств. Другими словами, прием амантадина замедляет развитие когнитивных нарушений и позволяет отсрочить наступление деменции. Этот эффект, вероятно, связан с блокадой NMDA-рецепторов и антиглютаматным эффектом амантадина, учитывая, что хроническая эксайтотоксичность глутамата лежит в основе развития и прогрессирования нейродегенеративного процесса [60].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент В. 55 лет. По профессии – музыкант, преподает игру на гитаре.

Анамнез. Первые симптомы БП отметил в возрасте 48 лет в виде появления скованности и замедленности движений в правой руке. Через 2 года замедленность и скованность перешла на левую руку, что стало значительно мешать профессиональной деятельности. По этому поводу обратился к неврологу в возрасте 50 лет. Также отмечал появление некоторого дрожания в правой руке. Неврологом была диагностирована «БП, акинетико-ригидная форма, 2-я стадия по Хен – Яру» и начата терапия с препарата из группы «АДР» пирибедил (150 мг/сут). В течение 9 мес. наблюдалось некоторое улучшение. Однако затем отметил прогрессирование заболевания: выросла общая замедленность, изменилась мимика, появилось нарушение ходьбы. Неврологом произведена замена пирибедила на прамипексол с постепенным наращиванием дозы до 3 мг/сут (по 1 мг 3 раза в день), что позволило стабилизировать состояние еще на 1 год. В возрасте 52 лет отметил ухудшение в виде нарушения баланса и устойчивости при ходьбе. Был осмотрен неврологом, диагностирована 3-я стадия БП. В связи с появлением постуральных нарушений был назначен препарат леводопы. Для перевода пациента с прамипексола по 1 мг 3 раза в день (3 мг/сут) на монотерапию леводопой использовался коэффициент для расчета эквивалентной дозы леводопы (LED). Исходя из этого коэффициента, LED для прамипексола составит $3 \text{ мг} \times 100 = 300 \text{ мг}$, что соответствует 300 мг стандартного препарата леводопы в сутки (например, по 100 мг 3 раза в день). После перевода пациента на монотерапию леводопой (леводопы-бенсеразид 100 мг 3 раза в день) отметил улучшение состояния в виде снижения замедленности, скованности, улучшения ходьбы. Через 2 года от начала приема леводопы стал отмечать появление эффекта «истощения дозы» леводопы, снижение длительности активного действия леводопы до 2,5 ч. Была произведена коррекция схемы лечения: добавление к леводопе АДР ропинирола до 8 мг/сут и последующее увеличение дозы леводопы до 150 мг три раза в день, что позволило увеличить длительность эффекта леводопы. Обратился к специалисту по экстрапирамидным заболеваниям в связи с появлением непроизвольных движений в туловище и верхнем плечевом поясе через 1 ч после каждого приема леводопы. Пациент продолжает работать.

При осмотре: пациент в состоянии «включения». Звучность голоса снижена. Отмечается легкая брадики-

незия при выполнении моторных проб с двух сторон, чуть более выраженная справа. Тремора нет. Мышечный тонус снижен. Постуральная неустойчивость (в толчковой пробе делает 3 шага назад). Ходьба быстрая, при шаркивает правой ногой. Гипохейрокинез с двух сторон. Обращает на себя внимание непостоянный среднеамплитудный хореоформный гиперкинез в мышцах верхних и нижних конечностей, непроизвольное покачивание туловища.

Таким образом, у пациента с 3-й стадией БП отмечаются двигательные осложнения леводопы-терапии (моторные флуктуации и дискинезии пика дозы). Было рекомендовано учащение приема леводопы (до 4 раз в сутки) при сохранении общей суточной дозы. Однако пациент категорически отказался от 4-кратного приема в связи с невозможностью подстроить график работы под приемы пищи и прием леводопы. Для коррекции дискинезий к терапии решено добавить амантадина сульфат (ПК-Мерц) в суточной дозе 300 мг/сут с постепенной еженедельной титрацией дозы.

Повторная консультация через 3 мес. показала, что комбинированная терапия (Леводопы-бенсеразид 150 мг 3 раза в день, ропиниrol 8 мг, ПК-Мерц 100 мг 3 раза в день) обеспечила значимое снижение выраженности и длительности дискинезий и продолжила обеспечивать достаточный контроль феномена «истощения дозы леводопы». В связи с хорошей переносимостью и эффективностью рекомендовано сохранение схемы лечения без изменений. Пациент продолжает работать по профессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время симптоматическая терапия является основной при БП. Она позволяет корректировать нейрохимические и нейрофизиологические изменения, что приводит к снижению ключевых симптомов БП. Выбор адекватного препарата для старта терапии и своевременная коррекция лечения дают возможность поддерживать в течение многих лет состояние пациентов на уровне, достаточном для обеспечения повседневной активности и профессиональной деятельности. Использование при БП антагониста NMDA-рецепторов амантадина сульфата (ПК-Мерц) на начальных стадиях расширяет возможности дофаминергической терапии, а на развернутых стадиях реализует значимый антидискинетический эффект.



Поступила / Received 26.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.05.2020

Принята в печать / Accepted 09.11.2020

Список литературы

1. Dorsey E.R., Elbaz A., Nichols E., Abd-Allah F., Abdelalim A., Adsuar J.C. et al. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–953. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
2. Gibb W.R., Lees A.J. The Relevance of the Lewy Body to the Pathogenesis of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745–752. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745.
3. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W. et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disorders.* 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
4. Grosset D., Taurah L., Burn D.J., MacMahon D., Forbes A., Turner K. et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(5):465–469. doi: 10.1136/jnnp.2006.098327.

5. Grosset D. Clinical diagnosis of parkinsonism and tremor. In: Okun M., Grosset K., Fernandez H., Grosset D. (eds.) *Parkinson's Disease: Clinician's Desk Reference*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2009. p. 176.
6. Clarke C.E., Davies P. Systematic Review of Acute Levodopa and Apomorphine Challenge Tests in the Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):590–594. doi: 10.1136/jnnp.69.5.590.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., de Bie R.M.A., Seppi K. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248–1266. doi: 10.1002/mds.27372.
8. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R., Bonuccelli U., Burn D., Deuschl G. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
9. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease: The TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002;59(12):1937–1943. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937.
10. Olanow C.W., Rascol O., Hauser R., Feigin P.D., Jankovic J., Lang A. et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268–1278. doi: 10.1056/NEJMoa0809335.
11. 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 Dyskinesias in Patients With Early Parkinson's Disease Who Were Treated With Ropinirole or Levodopa. *New Engl J Med*. 2000;342(20):1484–1491. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
12. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S., Kiebertz K., Lang A., Marek K. et al. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease: A 4-year Randomized Controlled Trial. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1044–1053. doi: 10.1001/archneur.61.7.1044.
13. Holloway R., Marek K., Biglan K., Dick A., Fahn S., Julian-Baros E. et al. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2009;66(5):563–570. doi: 10.1001/archneur.66.1.nct90001.
14. Garcia-Ruiz P.J., Martinez Castrillo J.C., Alonso-Canovas A., Herranz Barcenas A., Vela L., Sanchez Alonso P. et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):840–844. doi: 10.1136/jnnp-2013-306787.
15. Шипилова Н.Н., Титова Н.В., Кокаева З.Г., Федосова А.С., Климов Е.А., Катунина Е.А. Клинико-генетическое исследование импульсивно-компульсивных расстройств у больных с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):4–9. doi: 10.17116/jnevro20181181014.
16. Rabinak C.A., Nirenberg M.J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(1):58–63. doi: 10.1001/archneur.2009.294.
17. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J Neurol Transm Suppl*. 1995;46:399–405. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821075>.
18. Stoof J.C., Booij J., Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94:4–6. doi: 10.1016/0303-8467(92)90006-o.
19. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology*. 1975;25(7):603–606. doi: 10.1212/wnl.25.7.603.
20. Parkes J.D., Baxter R.C., Marsden C.D., Rees J.E. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(4):422–426. doi: 10.1136/jnnp.37.4.422.
21. Катунина Е.А., Авакян Г.Н., Титова Н.В., Бездольный Ю.Н., Малихина Е.А. Леводопы – от создания к новым разработкам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4):97–103. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-kor-sakova/2010/4/031997-72982010418>.
22. Deleu D., Northway M.G., Hanssens Y. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(4):261–309. doi: 10.2165/00003088-200241040-00003.
23. Rajput A.H. Levodopa Prolongs Life Expectancy and Is Non-Toxic to Substantia Nigra. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;8(2):95–100. doi: 10.1016/s1353-8020(01)00023-2.
24. Левин О.С. Лечение болезни Паркинсона на ранней стадии. В *мире лекарств: Клиническая фармакология и фармакотерапия*. 2001;1:41–47.
25. Титова Н., Левин О., Катунина Е., Ray Chaudhuri K. 'Levodopa Phobia': A Review of a Not Uncommon and Consequential Phenomenon. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018;4:31. doi: 10.1038/s41531-018-0067-z.
26. Ku S., Glass G.A. Age of Parkinson's Disease Onset as a Predictor for the Development of Dyskinesia. *Mov Disord*. 2010;25(9):1177–1182. doi: 10.1002/mds.23068.
27. Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kiebertz K., Rudolph A., Lang A. et al. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498–2508. doi: 10.1056/NEJMoa033447.
28. Fahn S., Isgreen W.P. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*. 1975;25(8):695–700. doi: 10.1212/wnl.25.8.695.
29. 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.
30. Aquino C.C., Fox S.H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord*. 2015;30(1):80–89. doi: 10.1002/mds.26125.
31. Stocchi F., Antonini A., Barone P., Tinazzi M., Zappia M., Onofri M. et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):204–211. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2013.10.027.
32. Chou K.L., Stacy M., Simuni T., Miyasaki J., Oertel W.H., Sethi K. et al. The spectrum of «off» in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:9–16. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.02.001.
33. 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.
34. Nutt J.G., Woodward W.R., Hammerstad J.P., Carter J.H., Anderson J.L. The «on-off» phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med*. 1984;310(8):483–488. doi: 10.1056/NEJM198402233100802.
35. Leenders K.L., Poewe W.H., Palmer A.J., Brenton D.P., Frackowiak R.S. Inhibition of L-[18F]fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1986;20(2):258–262. doi: 10.1002/ana.410200212.
36. Baruzzi A., Contini M., Riva R., Proccaccianti G., Albani F., Tonello C. et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol*. 1987;10(6):527–537. doi: 10.1097/00002826-198712000-00004.
37. Катунина Е.А., Титова Н.В. Леводопы-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: патогенез, клиника, подходы к лечению. *Фарматека*. 2014;(10–3):58–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22374467>.
38. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*. 2000;123(11):2297–2305. doi: 10.1093/brain/123.11.2297.
39. Ahlskog J.E., Muentner M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448–458. doi: 10.1002/mds.1090.
40. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1996;69:497–501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615171>.
41. Blanchet P.J., Konitsiotis S., Chase T.N. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord*. 1998;13(5):798–802. doi: 10.1002/mds.870130507.
42. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L., Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141–143. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707325>.
43. Wolf E., Seppi K., Katzenschlager R., Hochschorner G., Ransmayr G., Schwingschuh P. et al. Long-term antidykinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(10):1357–1363. doi: 10.1002/mds.23034.
44. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord*. 1998;13(5):851. doi: 10.1002/mds.870130520.
45. Luginer E., Wenning G.K., Bösch S., Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(5):873–878. doi: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<873::aid-mds1017>3.0.co;2-i.
46. Snow B.J., Macdonald L., McAuley D., Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):82–85. doi: 10.1097/00002826-200003000-00004.
47. Da Silva-Junior F.P., Braga-Neto P., Sueli Monte F., de Bruin V.M. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(7):449–452. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2005.05.008.
48. Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M. et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(12):e125298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298.

49. Goetz C.G., Stebbins G.T., Chung K.A., Hauser R.A., Miyasaki J.M., Nicholas A.P. et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord.* 2013;28(3):341–346. doi: 10.1002/mds.25321.
50. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P., Fang J., Mouradian M.M., Chase T.N. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;50(5):1323–1326. doi: 10.1212/wnl.50.5.1323.
51. Metman L.V., Del Dotto P., LePoole K., Konitsiotis S., Fang J., Chase T.N. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol.* 1999;56(11):1383–1386. doi: 10.1001/archneur.56.11.1383.
52. Pahwa R., Tanner C.M., Hauser R.A., Isaacson S.H., Nausieda P.A., Truong D.D. et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(8):941–949. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0943.
53. Růžicka E., Streitová H., Jech R., Kanovský P., Roth J., Rektorová I. et al. Amantadine infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(11):1297–1306. doi: 10.1007/s007020070019.
54. Del Dotto P., Pavese N., Gambaccini G., Bernardini S., Metman L.V., Chase T.N., Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2001;16(3):515–520. doi: 10.1002/mds.1112.
55. Левин О.С. Острые декомпенсации при болезни Паркинсона. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2011;(17):22–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21651334>.
56. Martinez-Martin P., Catalan M.J., Benito-Leon J., Moreno A.O., Zamarbide I., Cubo E. et al. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Qual Life Res.* 2006;15(4):597–606. doi: 10.1007/s11136-005-4181-0.
57. Ory-Magne F., Corvol J.C., Azulay J.P., Bonnet A.M., Brefel-Courbon C., Damier P. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology.* 2014;82(4):300–307. doi: 10.1212/WNL.0000000000000050.
58. Taus C., Giuliani G., Pucci E., D'Amico R., Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002818. doi: 10.1002/14651858.CD002818.
59. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E., Offord K.P., Schroeder D.R., Ho M.M. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology.* 1996;46(6):1551–1556. doi: 10.1212/wnl.46.6.1551.
60. Inzelberg R., Bonuccelli U., Schechtman E., Miniowich A., Strugatsky R., Ceravolo R. et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(9):1375–1379. doi: 10.1002/mds.20968.

References

1. Dorsey E.R., Elbaz A., Nichols E., Abd-Allah F., Abdelalim A., Adsuar J.C. et al. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–953. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
2. Gibb W.R., Lees A.J. The Relevance of the Lewy Body to the Pathogenesis of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745–752. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745.
3. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W. et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disorders.* 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
4. Grosset D., Taurah L., Burn D.J., MacMahon D., Forbes A., Turner K. et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(5):465–469. doi: 10.1136/jnnp.2006.098327.
5. Grosset D. Clinical diagnosis of parkinsonism and tremor. In: Okun M., Grosset K., Fernandez H., Grosset D. (eds.) *Parkinson's Disease: Clinician's Desk Reference*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2009. p. 176.
6. Clarke C.E., Davies P. Systematic Review of Acute Levodopa and Apomorphine Challenge Tests in the Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(5):590–594. doi: 10.1136/jnnp.69.5.590.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., de Bie R.M.A., Seppi K. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248–1266. doi: 10.1002/mds.27372.
8. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R., Bonuccelli U., Burn D., Deuschl G. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
9. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease: The TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002;59(12):1937–1943. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937.
10. Olanow C.W., Rascol O., Hauser R., Feigin P.D., Jankovic J., Lang A. et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1268–1278. doi: 10.1056/NEJMoa0809335.
11. 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. *New Engl J Med.* 2000;342(20):1484–1491. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
12. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S., Kieburtz K., Lang A., Marek K. et al. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease: A 4-year Randomized Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1044–1053. doi: 10.1001/archneur.61.7.1044.
13. Holloway R., Marek K., Biglan K., Dick A., Fahn S., Julian-Baros E. et al. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2009;66(5):563–570. doi: 10.1001/archneur.66.1.nct90001.
14. Garcia-Ruiz P.J., Martinez Castrillo J.C., Alonso-Canovas A., Herranz Barcenas A., Vela L., Sanchez Alonso P. et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):840–844. doi: 10.1136/jnnp-2013-306787.
15. Shipilova N.N., Titova N.V., Kokaeva Z.G., Fedosova A.S., Klimov E.A., Katunina E.A. A clinical and genetic study of impulsive-compulsive disorders in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(10):4–9. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20181181014.
16. 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.
17. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J Neurol Transm Suppl.* 1995;46:399–405. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821075>.
18. Stoof J.C., Booij J., Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:4–6. doi: 10.1016/0303-8467(92)90006-o.
19. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology.* 1975;25(7):603–606. doi: 10.1212/wnl.25.7.603.
20. Parkes J.D., Baxter R.C., Marsden C.D., Rees J.E. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37(4):422–426. doi: 10.1136/jnnp.37.4.422.
21. Katunina E.A., Avakyan G.N., Titova N.V., Bezdolny Yu.N., Malykhina E.A. Levodopa: from a discovery to new elaborations. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(4):97–103. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/4/031997-72982010418>.
22. Deleu D., Northway M.G., Hanssens Y. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(4):261–309. doi: 10.2165/00003088-200241040-00003.
23. Rajput A.H. Levodopa Prolongs Life Expectancy and Is Non-Toxic to Substantia Nigra. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;8(2):95–100. doi: 10.1016/s1353-8020(01)00023-2.
24. Levin O.S. Treatment of early-stage Parkinson's disease. *V mire lekarstv: Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya = In the World of Drugs: Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy.* 2001;1:41–47. (In Russ.).
25. Titova N., Levin O., Katunina E., Ray Chaudhuri K. 'Levodopa Phobia': A Review of a Not Uncommon and Consequential Phenomenon. *NPI Parkinsons Dis.* 2018;4:31. doi: 10.1038/s41531-018-0067-z.
26. Ku S., Glass G.A. Age of Parkinson's Disease Onset as a Predictor for the Development of Dyskinesia. *Mov Disord.* 2010;25(9):1177–1182. doi: 10.1002/mds.23068.
27. Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kieburtz K., Rudolph A., Lang A. et al. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498–2508. doi: 10.1056/NEJMoa033447.

28. Fahn S., Isgreen W.P. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*. 1975;25(8):695–700. doi: 10.1212/wnl.25.8.695.
29. 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.
30. Aquino C.C., Fox S.H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord*. 2015;30(1):80–89. doi: 10.1002/mds.26125.
31. Stocchi F., Antonini A., Barone P., Tinazzi M., Zappia M., Onofri M. et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):204–211. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.10.027.
32. Chou K.L., Stacy M., Simuni T., Miyasaki J., Oertel W.H., Sethi K. et al. The spectrum of «off» in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:9–16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.001.
33. 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.
34. Nutt J.G., Woodward W.R., Hammerstad J.P., Carter J.H., Anderson J.L. The «on-off» phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med*. 1984;310(8):483–488. doi: 10.1056/NEJM198402233100802.
35. Leenders K.L., Poewe W.H., Palmer A.J., Brenton D.P., Frackowiak R.S. Inhibition of L-[18F]fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1986;20(2):258–262. doi: 10.1002/ana.410200212.
36. Baruzzi A., Contin M., Riva R., Procaccianti G., Albani F., Tonello C. et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol*. 1987;10(6):527–537. doi: 10.1097/00002826-198712000-00004.
37. Katunina E.A., Titova N.V. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: pathogenesis, clinical features, treatment approaches. *Farmateka = Farmateka*. 2014;(10–3):58–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22374467>.
38. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*. 2000;123(11):2297–2305. doi: 10.1093/brain/123.11.2297.
39. Ahlskog J.E., Muentner M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448–458. doi: 10.1002/mds.1090.
40. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1996;69:497–501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615171>.
41. Blanchet P.J., Konitsiotis S., Chase T.N. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord*. 1998;13(5):798–802. doi: 10.1002/mds.870130507.
42. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L., Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141–143. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707325>.
43. Wolf E., Seppi K., Katzenschlager R., Hochschorner G., Ransmayr G., Schwingschuh P. et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(10):1357–1363. doi: 10.1002/mds.23034.
44. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord*. 1998;13(5):851. doi: 10.1002/mds.870130520.
45. Luginer E., Wenning G.K., Bösch S., Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(5):873–878. doi: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<873::aid-mds1017>3.0.co;2-i.
46. Snow B.J., Macdonald L., Mcauley D., Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):82–85. doi: 10.1097/00002826-200003000-00004.
47. Da Silva-Junior F.P., Braga-Neto P., Sueli Monte F., de Bruin V.M. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(7):449–452. doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.05.008.
48. Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M. et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(12):e15298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298.
49. Goetz C.G., Stebbins G.T., Chung K.A., Hauser R.A., Miyasaki J.M., Nicholas A.P. et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord*. 2013;28(3):341–346. doi: 10.1002/mds.25321.
50. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P., Fang J., Mouradian M.M., Chase T.N. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(5):1323–1326. doi: 10.1212/wnl.50.5.1323.
51. Metman L.V., Del Dotto P., LePoole K., Konitsiotis S., Fang J., Chase T.N. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol*. 1999;56(11):1383–1386. doi: 10.1001/archneur.56.11.1385.
52. Pahwa R., Tanner C.M., Hauser R.A., Isaacson S.H., Nausieda P.A., Truong D.D. et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):941–949. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0943.
53. Růžicka E., Streitová H., Jech R., Kanovský P., Roth J., Rektorová I. et al. Amantadine infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(11):1297–1306. doi: 10.1007/s007020070019.
54. Del Dotto P., Pavese N., Gambaccini G., Bernardini S., Metman L.V., Chase T.N., Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2001;16(3):515–520. doi: 10.1002/mds.1112.
55. Levin O.S. Acute decompensations in Parkinson's disease. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2011;(17):22–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21651334>.
56. Martinez-Martin P., Catalan M.J., Benito-Leon J., Moreno A.O., Zamarbide I., Cubo E. et al. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Qual Life Res*. 2006;15(4):597–606. doi: 10.1007/s11136-005-4181-0.
57. Ory-Magne F., Corvol J.C., Azulay J.P., Bonnet A.M., Brefel-Courbon C., Damier P. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014;82(4):300–307. doi: 10.1212/WNL.0000000000000050.
58. Taus C., Giuliani G., Pucci E., D'Amico R., Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002818. doi: 10.1002/14651858.CD002818.
59. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E., Offord K.P., Schroeder D.R., Ho M.M. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46(6):1551–1556. doi: 10.1212/wnl.46.6.1551.
60. Inzelberg R., Bonuccelli U., Schechtman E., Miniowich A., Strugatsky R., Ceravolo R. et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(9):1375–1379. doi: 10.1002/mds.20968.

Информация об авторах:

Титова Наталия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; научный сотрудник отдела нейродегенеративных заболеваний, Федеральный центр мозга и нейротехнологий; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10; e-mail: nattitova@yandex.ru

Португеев Артем Алексеевич, студент Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: intercepte@gmail.com

Information about the authors:

Nataliya V. Titova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Researcher of the Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies; 1, Bldg. 10, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: nattitova@yandex.ru

Artem A. Portugeev, Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: intercepte@gmail.com

Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности

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

М.М. Баранова, ORCID: 0000-0002-5264-337X, e-mail: efimova.marina.m@yandex.ru

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

Резюме

В последние десятилетия в ревматологии достигнут явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также таргетных базисных противовоспалительных препаратов, к которым относятся ингибиторы янус-киназ (и-ЈАК). На сегодняшний день и-ЈАК активно применяются и изучаются при различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) – ревматоидном артрите, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите (АС), а также псориазе, atopическом дерматите и воспалительных заболеваниях кишечника. С целью обобщения накопленного опыта экспертами Европейской антиревматической лиги был разработан консенсус, в котором изложены основные принципы и положения, касающиеся рационального применения и-ЈАК у больных ИВРЗ. При этом большое внимание уделяется проблеме безопасности указанных лекарственных препаратов. В настоящей статье подробно рассмотрены вопросы, связанные с различными аспектами безопасности применения и-ЈАК у больных ИВРЗ, а именно: корректировка дозы в связи с лекарственными взаимодействиями, противопоказания, предварительный скрининг и оценка рисков. Проанализированы возможные нежелательные явления, касающиеся инфекционных осложнений, злокачественных новообразований, тромбоэмболических феноменов, перфорации желудочно-кишечного тракта. Подчеркнута значимость клинического и лабораторного мониторинга при катамнестическом наблюдении за больными, получающими и-ЈАК. Представлена программа дальнейших исследований по указанной проблеме. Она включает изучение эффективности и безопасности «переключения» между и-ЈАК у пациентов с плохой переносимостью конкретного препарата или не отвечающих на лечение, оценку влияния и-ЈАК на сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые болезни и остеопороз, исследование долгосрочной безопасности и-ЈАК, исходя из данных реальной практики, а также эффективности и безопасности комбинированной терапии и-ЈАК и ГИБП у пациентов с тяжелым РА или другими заболеваниями и т. д. Указанный консенсус разработан для информационной поддержки и адресован врачам, стремящимся достичь оптимального применения этих препаратов у больных ИВРЗ, а также самим пациентам и другим заинтересованным сторонам, включая администраторов лечебных учреждений. Несомненно, рекомендации будут расширены и дополнены по мере накопления новых данных.

Ключевые слова: таргетные базисные противовоспалительные препараты, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, филготиниб, безопасность, нежелательные явления

Благодарности. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности. *Медицинский совет.* 2021;(2):76–84. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-76-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases: safety 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

Marina M. Baranova, ORCID: 0000-0002-5264-337X, e-mail: efimova.marina.m@yandex.ru

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

Abstract

There has been clear progress in rheumatology in recent decades with the introduction of genetically engineered biological drugs (GEBDs) as well as targeted baseline anti-inflammatory drugs, which include Janus kinase inhibitors (i-JAKs). To date, i-JAKs have been actively used and studied in various immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRDs) – rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis (AS), as well as psoriasis, atopical dermatitis and inflammatory bowel disease. In order to summarize the

accumulated experience, the experts of the European League Against Rheumatism developed a consensus, which outlined the main principles and provisions concerning the rational use of i-JAKs in patients with IIRDs. At the same time, much attention is paid to the problem of the safety of these drugs. In the present article, issues related to various aspects of the safety of the use of i-JAKs in patients with IIRDs are discussed in detail, namely: dose adjustments due to drug interactions, contraindications, pre-screening, and risk assessment. Possible adverse events related to infectious complications, malignancies, thromboembolic phenomena, and gastrointestinal perforation were analyzed. The significance of clinical and laboratory monitoring in catamnestic follow-up of patients receiving i-JAKs is emphasized. A program for further research on the mentioned problem is presented. It includes studies of the efficacy and safety of «switching» between i-JAKs in patients with poor tolerance of a particular drug or who do not respond to treatment, evaluation of the effect of i-JAKs on comorbidities including cardiovascular disease and osteoporosis, studies of the long-term safety of i-JAKs based on actual practice data, and of the effectiveness and safety of i-JAKs and GEBDs combination therapy in patients with severe RA or other conditions, etc. This consensus is designed to inform and target physicians seeking to achieve optimal use of these drugs in patients with IIRDs, as well as patients themselves and other interested parties, including facility administrators. The recommendations will undoubtedly be expanded and supplemented as new data accumulate.

Keywords: targeted baseline anti-inflammatory drugs, Janus kinase inhibitors, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, safety, adverse events

Acknowledgments. This article was prepared as part of the Scientific and Research Work on “Comorbid Infections in Rheumatic Diseases and Safety Problems of Antirheumatic Therapy” (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

For citation: Belov B.S., Muravyeva N.V., Tarasova G.M., Baranova M.M. Use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases: safety issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):76–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-76-84.

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

ВВЕДЕНИЕ

В течение двух последних десятилетий достигнут существенный прогресс в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). В первую очередь это связано с активным внедрением в практику высокотехнологичных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В дальнейшем на рынке появились препараты нового класса, обладающие способностью ингибировать внутриклеточные сигнальные молекулы янус-киназы (JAK). Эти лекарственные средства получили название «таргетных» (англ. target – мишень) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В настоящее время в РФ зарегистрированы 3 препарата этой группы – тофацитиниб (ТОФА – блокирует преимущественно JAK1 и JAK3, в меньшей степени JAK2), барицитиниб (БАРИ – ингибирует преимущественно JAK1 и JAK2) и упадацитиниб (УПА – селективный ингибитор JAK1). Еще 2 препарата – пефацицитиниб (ПЕФ – ингибитор JAK 1–3) и филгоцитиниб (ФИЛ – селективный ингибитор JAK1) разрешены для применения при одном или нескольких аутоиммунных заболеваниях в различных географических регионах.

На сегодняшний день ингибиторы JAK (и-JAK) активно применяются и изучаются при различных ИВРЗ, в первую очередь при воспалительных заболеваниях суставов – ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилите (АС), а также псориазе, атопическом дерматите и воспалительных заболеваниях кишечника.

КОНСЕНСУС EULAR

В ноябре 2020 г. на сайте журнала «Annals of Rheumatic Diseases» был опубликован консенсус экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), целью

которого явилось обобщение опыта применения и-JAK на современном этапе [1]. Авторами указанного консенсуса были разработаны 4 общих принципа и 6 отдельных положений, представленных в *табл. 1*.

Эксперты EULAR подчеркивают, что сведения о показаниях и дозировках и-JAK при соответствующих нозологиях могут быть получены из инструкций по применению отдельных препаратов. Более важные аспекты упомянутого консенсуса для практических врачей касаются противопоказаний, безопасности, рисков, а также мониторинга и последующего наблюдения за пациентами, получающими и-JAK. Этим вопросам будет уделено основное внимание в настоящей статье.

КОРРЕКТИРОВКА ДОЗЫ В СВЯЗИ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯМИ

ТОФА метаболизируется в печени под действием изофермента CYP3A4 из системы цитохрома P450. Следовательно, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, являющимися ингибиторами или индукторами данного изофермента, что в ряде случаев требует соответствующей корректировки дозы. 70% дозы БАРИ выводится через почки. ФИЛ метаболизируется карбоксилэстеразами печени и имеет основной метаболит GS-829845, который является фармакологически активным селективным ингибитором JAK1, но в 10–20 раз менее эффективен, чем исходное соединение. УПА подвергается преимущественно метаболизму в печени под влиянием CYP3A4 и с минимальным участием CYP2D6, а ПЕФ – путем метилирования и конъюгации с сульфатами. Ингибиторы транспортеров органических анионов 3-го типа (например, пробенецид) взаимодействуют с БАРИ, что требует снижения дозы последнего до 2 мг в день (при нормальной функции почек). Рифампицин, применяемый для про-

● **Таблица 1.** Что следует учитывать при лечении пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями и-ЯК

● **Table 1.** What to consider when treating patients with i-JAK immune-mediated inflammatory diseases

Пункт	Формулировка
Общие принципы	
A	Начало терапии и-ЯК и цель лечения, которую необходимо достичь, должны основываться на совместном решении пациента и врача, что требует полной информации больного о потенциальной пользе и риске этой терапии
B	Терапевтические подходы к лечению пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями должны соответствовать международным и национальным рекомендациям (алгоритмам) по ведению соответствующей нозологической формы
C	Положения, которые следует учитывать при начале терапии и-ЯК, не дают информации о том, когда эти препараты следует использовать в алгоритме лечения, а, скорее, призваны оказать содействие клиницисту после принятия решения о назначении и-ЯК
D	Эти положения следует учитывать при рассмотрении конкретных (но не всех) аспектов, связанных с применением терапии и-ЯК, и врачу следует дополнительно обратиться к информации о препарате при определенном заболевании
Отдельные положения	
I	Показания
1	Пациенты с ИВРЗ, у которых предшествовавшая терапия БПВП и/или ГИБП была неэффективной; по состоянию на 2019 г. к ним отнесены РА, ПсА и язвенный колит
2	В настоящее время нет непосредственных доказательств превосходства одного и-ЯК над другим в отношении эффективности или безопасности
II	Терапевтические дозы и сопутствующее лечение при различных ИВРЗ
1	Применять дозу, рекомендованную для конкретного заболевания
2	Рассмотреть возможность корректировки дозы у пациентов старше 70 лет, со значительным нарушением функции почек или печени и/или риском лекарственных взаимодействий или вследствие других сопутствующих заболеваний в соответствии с информацией о конкретном препарате
3	При выборе сопутствующей терапии следовать конкретным рекомендациям для соответствующего заболевания; например, при РА рассмотреть возможность добавления и-ЯК к продолжающемуся лечению БПВП при условии хорошей переносимости последних
4	Рассмотреть возможность снижения дозы и-ЯК у пациентов с РА при достижении ремиссии на фоне БПВП
III	Противопоказания
1	Тяжелые активные (или хронические) инфекции, включая туберкулез и оппортунистические инфекции
2	Текущие злокачественные новообразования
3	Тяжелая органная дисфункция, например тяжелое заболевание печени (пункт С по шкале Чайлд – Пью) или тяжелое заболевание почек
4	Беременность и период лактации

Пункт	Формулировка
5	Рецидивирующая венозная тромбоземболия – ВТЭ (без терапии антикоагулянтами)
IV	Предварительный скрининг и риски
1	Анамнез болезни и физикальное обследование
2	Стандартные лабораторные исследования (развернутый анализ крови, тесты печени (трансаминазы) и функции почек; уровни липидов примерно через 3 мес. после начала терапии (и возможно, на исходном уровне, если они не определены в течение последних 12 мес.); исследование КФК не рекомендуется
3	Исследования на гепатит В (поверхностный антиген гепатита В, антитела к поверхностному антигену гепатита В, антитела к ядерному антигену гепатита В с тестированием ДНК HBV или без такового). Исследование на гепатит С (антитела к гепатиту С, при их выявлении – тестирование РНК HCV)
4	Исследование на вирус иммунодефицита человека в группах высокого риска
5	Скрининг на туберкулез – ТВ в соответствии с национальными рекомендациями
6	Оценка и обновление вакцинального статуса
7	Учет факторов риска ВТЭ, особенно перенесенных ВТЭ
V	Нежелательные явления
1	Серьезные инфекции (аналогичные таковым при ГИБП), оппортунистические инфекции, включая ТВ, опоясывающий герпес (повышенная частота по сравнению с ГИБП); риск инфекционных осложнений можно снизить за счет уменьшения или отказа от одновременного приема глюкокортикоидов – ГК
2	Частота злокачественных новообразований не увеличивается при ингибировании ЯК, хотя может быть повышен риск немеланомного рака кожи (НМРК)
3	Возможны лимфопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия
4	Повышенный риск ВТЭ был зарегистрирован в исследовании по безопасности РА среди пациентов, принимавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в день, и в рамках плацебо-контролируемого периода исследования БАРИ у пациентов с РА
5	Повышение уровня КФК отмечается при применении и-ЯК, но не связано с клиническими проявлениями. Повышение уровня креатинина отмечено при приеме и-ЯК, но оно не имело связи с почечной недостаточностью или гипертензией
VI	Лабораторный и клинический мониторинг в период наблюдения
1	Минимальный лабораторный мониторинг: развернутый анализ крови и исследование трансаминаз через 1 и 3 мес., а затем периодически, например каждые 3 мес.; контроль уровня липидов только на 3-м мес.
2	Ежегодное дерматологическое обследование на предмет выявления рака кожи
3	Оценка ответа на лечение с использованием валидированных, специфических методов определения активности болезни; следует иметь в виду, что СРБ и СОЭ могут быть снижены независимо от уменьшения активности заболевания и, возможно, даже при инфекциях

филактики латентного туберкулеза (ТБ) или терапии активного ТБ, является мощным индуктором изофермента СУР3А4 и, следовательно, повышает метаболизм ТОФА и УПА в печени, поэтому необходимо иметь в виду возможность увеличения дозы последних. Кетоконазол оказывает противоположный эффект, подавляя метаболизм ТОФА и УПА, поэтому при одновременном применении рекомендуется снижение дозы указанных и-ЈАК.

Дозирование отдельных препаратов и данные об их метаболизме приведены в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Дозирование и метаболизм различных и-ЈАК
● **Table 2.** Dosing and metabolism of various i-JAKs

Препарат	Дозировка	Утвержденные показания	Метаболизм
ТОФА	РА, ПсА: 5 мг 2 раза в день, ЈАК: 10 мг 2 раза в день	РА, ПсА, ПсО, ЈАК	СУР3А4; 30% – почечная экскреция
БАРИ	2 или 4 мг в день	РА, АД	> 66% – почечная экскреция
УПА	15 мг в день	РА, АС, ПсА	СУР3А4; 20% – почечная экскреция
ФИЛ	100 или 200 мг в день	РА	CES2; активный метаболит в соотношении 1:10
ПЕФ	100 или 150 мг в день	РА	NNMT, SULT2A1; 16% – почечная экскреция

CES2, карбоксилэстеразы изоформа 2; СУР, цитохром Р; NNMT, никотинамид-N-метилтрансфераза; SULT2A1, сульфотрансфераза 2A1; ЈАК – язвенный колит, АД – atopический дерматит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания в первую очередь обусловлены возможными нежелательными явлениями и фармакокинетическим/фармакодинамическим профилем различных и-ЈАК.

Тяжелые активные инфекции, острые или хронические, включая латентный ТБ и условно-патогенные инфекции, могут наблюдаться у пациентов, получавших и-ЈАК [2]. Встречаемость серьезных инфекций в исследованиях ТОФА, БАРИ и УПА при РА и ПсА была сопоставима с адалимумабом (АДА), причем показатели частот нарастали при более высоких дозах [2, 3]. У пациентов с РА старше 65 лет (с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний), получавших ТОФА, наблюдалась более высокая частота серьезных инфекций по сравнению с больными, получавшими ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Согласно решению Европейского медицинского агентства (ЕМА), ТОФА следует использовать у этих пациентов только в том случае, если нет другой альтернативы¹. Недавно опубликованный апостериорный анализ данных исследования с включением АДА в качестве препарата

сравнения у больных РА выявил повышение риска серьезных инфекций у пожилых людей, в частности, среди тех, кто принимал ТОФА в дозе 10 мг два раза в день (отношение рисков – hazard ratio – HR 5,61, 95% ДИ 1,422,4) [4].

Злокачественные новообразования. Применение и-ЈАК в этой ситуации должно быть совместным решением пациента и врача с учетом времени от момента перенесенного злокачественного новообразования, контролируемости злокачественного образования или продолжающейся химиотерапии, включая ингибиторы контрольных точек. До сих пор, по данным клинических испытаний и регистров, влияния терапии и-ЈАК на развитие злокачественных новообразований не отмечено. Данные, позволяющие предположить, что предшествующее злокачественное новообразование является проблемой для терапии и-ЈАК, отсутствуют.

Выраженная органная дисфункция. При тяжелом заболевании печени (класс С по шкале Чайлд – Пью) и-ЈАК применять не следует. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) рекомендуется снижение дозы ТОФА до 5 мг/сут; при этом применение БАРИ не рекомендуется. При клиренсе креатинина 30–60 мл/мин БАРИ применяют в дозе 2 мг в день. Для других и-ЈАК в настоящее время снижение дозировки не рекомендуется.

Беременность и кормление грудью. В связи с отсутствием адекватных данных при приеме и-ЈАК рекомендуется контрацепция как для женщин, так и для мужчин. Показано, что ТОФА обладает тератогенным действием у крыс и кроликов и влияет на пери- и постнатальное развитие потомства [5]. Аналогичные эффекты описаны в инструкциях по медицинскому применению БАРИ и УПА. В исследованиях на животных ФИЛ снижает сперматогенез дозозависимым образом; на сегодняшний день этот факт у людей не отмечен, но исследование по данной проблеме продолжается². Результаты последнего, вероятно, будут приняты во внимание при назначении препарата пациентам мужского пола. Несмотря на короткий период полураспада и-ЈАК в плазме, при планировании беременности рекомендуется сделать 4-недельный перерыв после приема последней дозы. В эксперименте ТОФА секретируется с молоком кормящих крыс. Следовательно, нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Поэтому применение ТОФА во время кормления грудью противопоказано. В базе данных по безопасности ТОФА зарегистрировано 158 случаев приема препарата во время беременности. Наблюдаемая частота врожденных пороков развития и самопроизвольных аборт (1,0 и 10,8% соответственно) соответствовала фоновым рискам в популяции США (3% и 10,8% соответственно) [6].

ВТЭ в анамнезе. У пациентов с тромбозомболическими явлениями в анамнезе следует тщательно оценить вероятность их развития в связи с риском этих событий.

¹ EMA Confirms Xeljanz to Be Used with Caution in Patients at High Risk of Blood Clots. 2019. European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf.

² Study to Evaluate the Testicular Safety of Filgotinib in Adult Males with Moderately to Severely Active Inflammatory Bowel Disease (MANTA). 2020. U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03201445>.

Нарастание частоты ВТЭ, особенно тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), наблюдалось у пациентов, имевших факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и получавших ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день³ [7], что также следует учитывать при планировании терапии и другими и-ЯК. Пациенты с рецидивирующими тромбоэмболическими явлениями обычно получают антикоагулянтную терапию, которая, вероятно, снижает риск.

Безопасность и эффективность и-ЯК изучаются у молодых пациентов. Так, на основании опубликованных данных 3-й фазы клинических исследований ТОФА был зарегистрирован FDA для терапии ювенильного идиопатического артрита [8]. Регистрация этого показания в ЕМА в России ожидается в конце 2021 г.

И-ЯК не изучались и, следовательно, не рекомендуются для применения в сочетании с ГИБП или такими мощными иммунодепрессантами, как циклоспорин или такролимус, из-за возможности усиления степени иммуносупрессии и повышенного риска инфекции или лимфомы.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И ОЦЕНКА РИСКОВ

Анамнез и физикальное обследование. Важные сведения о пациенте, которые необходимо получить перед началом терапии, включают анамнез, оценку риска ВТЭ, инфекций, туберкулеза, гепатита В и С. Также имеют значение факторы риска сердечно-сосудистых болезней, сопутствующие заболевания и получаемые в связи с этим препараты, например ингибиторы ЦОГ-2, преднизолон в дозе > 7,5 мг в день или оральные контрацептивы.

Пациентам старше 70 лет рекомендуется снизить дозу БАРИ до 2 мг в день в связи с возрастным снижением функции почек. Более того, ЕМА ограничила использование ТОФА у людей старше 65 лет из-за повышенного риска серьезных инфекций. При умеренном нарушении функции почек на фоне терапии ТОФА, УПА и ФИЛ снижение дозы не рекомендуется.

Показан исходный осмотр кожных покровов на предмет наличия/исключения НМРК у пациентов из группы риска, а также рентгенологическое исследование грудной клетки (если оно недавно не проводилось).

Перед началом терапии и-ЯК рекомендуются рутинные лабораторные исследования, включающие развернутый анализ крови (в т. ч. лейкоцитарную формулу), содержание ферментов печени (в частности, трансаминаз), показатели функции почек и исходные уровни липидов. Исследование КФК не требуется.

Всем пациентам рекомендуется обследование на вирус гепатита В (HBV), включая поверхностный («австралийский») антиген HBsAg, антитела к поверхностному (анти-HBs) и сердцевинному – «сог» (анти-HBc) антигенам. Пациентам с признаками хронической HBV-инфекции целесообразно избегать применения и-ЯК или лечения

ГИБП. Если это невозможно, следует вместе с гепатологом провести соответствующее лечение или профилактику противовирусными препаратами (например, энтекавиром, тенофовиром или тенофовиром алафенамидом) [9]. Для пациентов с доказанным предшествующим контактом с HBV (анти-HBc+) и без признаков активной репликации вируса (например, HBsAg-) необходимо исследовать исходную вирусную нагрузку (ДНК HBV), чтобы исключить латентную активную HBV-инфекцию. Обнаружение ДНК HBV (без HBsAg) в 50% случаев приводит к сероверсии и гепатиту. Если HBV-ДНК не выявляется, может быть начата терапия и-ЯК с регулярным контролем вирусной нагрузки и HBsAg в соответствии с существующими национальными рекомендациями. Если ДНК HBV или HBsAg выявляют в процессе наблюдения, терапию и-ЯК временно приостанавливают и пациента направляют к гепатологу для консультации и лечения. В случае назначения противовирусной терапии продолжение лечения и-ЯК не противопоказано [10].

При исходном выявлении антител к вирусу гепатита С (HCV) выполняют тест на РНК HCV. Если результат положительный, констатируется активный гепатит С и пациент направляется на лечение к гепатологу. В этом случае прием и-ЯК следует приостановить до завершения лечения HCV.

Тестирование на ВИЧ рекомендуется лицам с факторами риска данной инфекции.

Рекомендуется скрининг на ТБ, поскольку риск реактивации этой инфекции при лечении и-ЯК аналогичен таковому для иФНО-α. Случаи ТБ при лечении и-ЯК в основных исследованиях отмечались чаще, чем с плацебо. При этом, по крайней мере, в эндемичных районах наблюдали ряд случаев ТБ de novo, а не реактивацию инфекции [2, 3].

Необходимо выяснить вакцинальный статус в соответствии с национальными и региональными требованиями, а также с учетом недавно обновленных рекомендаций EULAR по вакцинации пациентов с аутоиммунными заболеваниями [11]. Учитывая значимость инфекции, вызванной Herpes zoster – HZ, целесообразно рассмотреть вопрос об иммунизации противогерпетической вакциной. Однако доказательства эффективности живой аттенуированной вакцины Зоставакс представляются сомнительными, более того, ее применение требует задержки начала терапии и-ЯК на 3–4 нед. Недавно была одобрена новая инактивированная вакцина против HZ (Shingrix), которая не противопоказана пациентам, получающим иммуносупрессоры. Однако в настоящее время нет данных о безопасности и иммуногенности этой вакцины у пациентов, получающих и-ЯК. Поскольку исследования продолжаются, эти вопросы должны быть решены в ближайшее время.

Факторы риска ВТЭ [12, 13] хотя и являются редкими событиями, но при наличии в анамнезе должны быть обязательно приняты во внимание. Риск развития тромбоэмболии повышается у пациентов с предшествующими ВТЭ; с возрастом (у пациентов старше 65 лет риск развития ВТЭ при приеме ТОФА более высокий; при ожире-

³ Increased Risk of Blood Clots in Lungs and Death with Higher Dose of Xeljanz (Tofacitinib) for Rheumatoid Arthritis. 2019. EMA. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis_en.pdf.

нии (риск ВТЭ в два раза выше, чем при нормальном весе); при длительном пребывании в неподвижном состоянии (например, продолжительное путешествие, паралич нижних конечностей из-за травмы спинного мозга, травма с ограничением подвижности); при наследственной (мутация Лейдена, мутация протромбина 20210 и т.д.) и приобретенной (антифосфолипидный синдром, злокачественная опухоль) тромбофилии; терапии ингибиторами ЦОГ-2 [14] или преднизолоном в дозе $\geq 7,5$ мг/сут; крупных хирургических вмешательствах (нейрохирургические, урологические, гинекологические и ортопедические операции). В недавно опубликованном шведском исследовании показано, что вероятность ВТЭ в значительной степени связана с активностью заболевания. По сравнению с ремиссией при низкой активности РА скорректированный относительный риск развития ВТЭ составил 1,12 (95% ДИ 0,96–1,31), средний – 1,48 (95% ДИ 1,30–1,68), высокий – 2,03 (95% ДИ 1,73–2,38) [15]. Возможная связь частоты ВТЭ и активности РА требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные явления (НЯ) большей частью обусловлены основным механизмом действия препаратов, т.е. ингибированием внутриклеточной сигнальной системы JAK/STAT, и включают упомянутые выше риски. Однако некоторые НЯ требуют более подробного рассмотрения.

Развитие серьезных инфекций, включая оппортунистические (ТВ и др.), а также реактивация HZ и других вирусных инфекций. Частота инфекционных осложнений зависит от дозы и-JAK и сопутствующей терапии. Риск реактивации HZ повышен примерно в 3–4 раза по сравнению с плацебо [16, 17]. Частота реактивации HZ составляет от 3–4 (Западная Европа, США, Австралия) до 9 (Япония, Корея) случаев на 100 пациенто-лет, в то время как для иФНО- α – 2–3 на 100 пациенто-лет. Факторы риска HZ включают возраст, женский пол, дозу преднизолона $> 7,5$ мг в день, перенесенную инфекцию и госпитализацию [3, 18–22]. В случае развития HZ лечение и-JAK следует временно прервать до разрешения эпизода инфекции.

Злокачественные новообразования. В целом их частота не увеличивается, однако в клинических исследованиях сообщалось о случаях развития НМРК. В связи с этим у пациентов с повышенным риском развития рака кожи рекомендуется проводить периодическое дерматологическое обследование. По мнению экспертов EULAR, текущее злокачественное новообразование (кроме НМРК и карциномы шейки матки *in situ*, по поводу которых проводится лечение) может быть противопоказанием для и-JAK, но, как указывалось выше, это должно быть совместным решением с пациентом.

Анемия хронического заболевания, наблюдаемая в большинстве случаев ИВРЗ, не претерпевает положительной динамики при лечении всеми и-JAK, за исключением ФИЛ. У некоторых пациентов выраженность ранее существовавшей анемии может нарастать, предположительно

из-за ингибирования JAK 2. При лечении всеми и-JAK возможно развитие нейтропении и/или лимфопении.

ВТЭ/легочная эмболия (ЛЭ). По данным анализа безопасности 9,5-летнего применения ТОФА, риск ВТЭ при дозе препарата 5 мг два раза в день не повышался [7, 18]. Однако в недавно завершившемся исследовании A3921133 по безопасности ТОФА у больных РА старше 50 лет с сопутствующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что прием препарата в дозе 5 мг два раза в сутки повышал риск ЛЭ примерно в 3 раза, а в дозе 10 мг два раза в сутки – примерно в 6 раз по сравнению с иФНО α^4 [7]. В этом же исследовании, по сообщению ЕМА, встречаемость ВТЭ без ЛЭ была несколько выше при приеме ТОФА, чем иФНО- α , но различия были статистически незначимы. В рамках данного исследования применение ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки было прекращено. С другой стороны, в клинических испытаниях, в которых большинство пациентов с язвенным колитом (ЯК) получали ТОФА в дозе 10 мг два раза в день, показано, что за время плацебо-контролируемого периода ни у одного пациента с ЯК не было случаев ВТЭ. В течение длительного периода открытого продолженного исследования, включавшего около 2400 пациенто-лет экспозиции, у 1 пациента наблюдалась ВТЭ, у 4 – ТЭЛА, при этом все больные имели факторы риска данных событий [23]. В целом ТОФА следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска ВТЭ независимо от показаний и дозировки.

В течение 24-недельного плацебо-контролируемого периода признаки ВТЭ были зарегистрированы у 6 из 997 пациентов, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут, в то время как среди больных, получавших БАРИ в дозе 2 мг/сут и плацебо, подобных случаев не зафиксировано. Факторами риска ВТЭ были возраст, высокий индекс массы тела (ИМТ), иммобилизация, хирургическое вмешательство, использование ингибиторов ЦОГ-2 и перенесенные ВТЭ в анамнезе. При этом у больных, принимавших ингибиторы ЦОГ-2, риск тромбоэмболических поражений повышался в 1,9 раза, а при наличии ВТЭ в анамнезе – в 10 раз [24].

Нарастание числа случаев ВТЭ также наблюдалось в ходе двойных слепых испытаний УПА, преимущественно при дозе 15 мг один раз в день, хотя при сопоставлении (head-to-head) с АДА подобная закономерность не выявлена [25–27]. По мнению ЕМА, ФИЛ следует рассматривать как препарат с потенциальным риском развития ВТЭ. При этом агентство отмечает, что не наблюдалось нарастания сообщений о ВТЭ для ФИЛ (дозы 100 и 200 мг) при сопоставлении с плацебо или препаратами сравнения (метотрексат, АДА). Однако важно отметить, что ЕМА затребовала дополнительные данные по фармаконадзору в отношении ФИЛ [1].

Вышеуказанное послужило основанием для внесения соответствующих дополнений относительно ВТЭ в инструкции по применению всех и-JAK.

⁴ Xeljanz to Be Used with Caution for All Patients at High Risk of Blood Clots. 2020. EMA. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>.

В популяции риск ВТЭ зависит от возраста и составляет порядка 1:100–1:1000 (частота встречаемости 0,25/100 пациенто-лет), у пациентов с РА этот риск возрастает примерно в 2 раза⁵. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить механизмы, посредством которых и-ЯК повышают частоту ВТЭ, и как это соотносится с РА в целом. В настоящее время отсутствует четкое понимание того, каким образом ГК, ЦОГ-2-ингибиторы, пероральные контрацептивы, тамоксифен, талидомид и нейрорепаранты повышают риск ВТЭ. Во всяком случае следует внимательно рассмотреть вопрос о целесообразности назначения и-ЯК любому пациенту, имеющему факторы риска ВТЭ.

По данным рандомизированных контролируемых и продолженных исследований нарастания рисков основных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений не наблюдалось.

Лабораторные отклонения от нормы без клинических последствий у большинства пациентов: кратковременное повышение уровней КФК и креатинина.

Также в ходе клинических исследований ТОФА и БАРИ сообщалось о фактах перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), риск которой, вероятно, может повышаться и для других и-ЯК. Следовательно, и-ЯК следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском перфорации ЖКТ (например, наличие дивертикулита в анамнезе либо сопутствующее лечение НПВП или ГК). При развитии новых симптомов со стороны ЖКТ больные подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов пищеварения с учетом того, что такие признаки воспаления, как лихорадка и повышение реактантов острой фазы, могут быть ослаблены терапией и-ЯК.

ЛАБОРАТОРНЫЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

В качестве минимального лабораторного мониторинга во время последующего наблюдения эксперты EULAR рекомендуют проведение развернутого анализа крови, определение уровней трансаминаз, показателей функции почек через 1 и 3 мес., а затем периодически, например каждые 3 мес., плюс контроль уровней липидов через 3 мес.

Анализ крови: при изменении гемоглобина (Hb) менее чем на 20 г/л и сохранении содержания Hb на уровне ≥ 90 г/л коррекция дозы не требуется. Снижение концентрации Hb более чем на 20 г/л или общего содержания < 80 г/л (с подтверждением при повторном исследовании) является показанием для прерывания лечения вплоть до нормализации значений Hb. В отличие от других и-ЯК ФИЛ может вызывать небольшое дозозависимое увеличение уровня Hb.

Абсолютное количество нейтрофилов в пределах 500–1000/мм³ в двух последовательных определениях предполагает снижение дозы или временное прекращение приема препарата. Возобновление терапии и-ЯК возможно при абсолютном количестве нейтрофилов, превышающем 1000/мм³.

Абсолютное количество лимфоцитов в пределах 500–750/мм³ в двух последовательных определениях предполагает снижение дозы или временное прекращение приема препарата. Возобновление терапии ЯК возможно при абсолютном количестве лимфоцитов, превышающем 750/мм³. Имеются данные, что количество лимфоцитов ниже 500/мм³ значительно увеличивает риск оппортунистической инфекции.

Функциональные пробы печени: следует периодически контролировать уровни трансаминаз. Наличие слабо выраженной печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд – Пью) не требует корректировки дозы. При умеренной печеночной недостаточности (Чайлд – Пью В) дозу ТОФА следует уменьшить до 5 мг 1 раз в сутки. ТОФА и УПА не следует применять при тяжелой печеночной недостаточности (Чайлд – Пью С).

Функция почек: следует периодически оценивать уровень креатинина. При хронической почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется; при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин дозу БАРИ следует снизить до 2 мг в день. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу ТОФА следует снизить до 5 мг один раз в сутки, применение БАРИ не рекомендуется. Более подробные рекомендации по коррекции дозы содержатся в инструкциях по медицинскому применению препаратов.

Реактанты острой фазы: при оценке ответа на терапию следует иметь в виду, что СРБ и СОЭ могут быть снижены независимо от активности заболевания. При этом необходимо рассмотреть возможность использования шкал активности, не включающих лабораторные маркеры воспаления (например, CDAI при РА).

Уровни липидов надо оценивать примерно через 3 мес. после начала приема и-ЯК, при их повышении следует принимать меры в соответствии с национальными рекомендациями.

Следует учесть целесообразность ежегодного общего осмотра кожи, поскольку имеются данные о повышенном риске НМПК при применении ТОФА, возможно, из-за предшествующего воздействия метотрексата и ИФНО- α [28]. По другим и-ЯК пока недостаточно опубликованных данных.

Активность заболевания следует регулярно контролировать с использованием валидированных комплексных показателей, включающих подсчет пораженных суставов, чтобы оценить, наблюдалось ли улучшение более чем на 50% в течение 3 мес. и достигнута ли цель лечения через 6 мес. (treat-to-target – лечение до достижения цели) [29, 30] в соответствии с действующими рекомендациями для РА и ПсА [31, 32], а также других ИВРЗ. Необходимо иметь в виду, что уровни реактантов острой фазы могут быть снижены под влиянием и-ЯК независимо от клинического улучшения. Следовательно, методы оценки, включающие значения СОЭ и СРБ, как например, DAS-28, нецелесообразно применять для катamnестического наблюдения за этими пациентами [33].

⁵ Xeljanz to Be Used with Caution for All Patients at High Risk of Blood Clots. 2020. EMA. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>.

ПРОГРАММА ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По мнению комитета экспертов EULAR, многие вопросы остаются открытыми и требуют изучения в будущих исследованиях как у взрослых, так и у детей. Эти вопросы, имеющие отношение ко всем и-ЈАК, представлены ниже.

1. Какова эффективность и безопасность «переключения» с одного и-ЈАК на другой у пациентов с плохой переносимостью конкретного препарата или не отвечающих на лечение?
2. Каковы предикторы ответа на и-ЈАК по сравнению с ГИБП, применяемыми при РА?
3. Какое влияние оказывают и-ЈАК на сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые болезни и остеопороз?
4. Является ли ВТЭ класс-эффектом или эффектом ингибирования конкретной ЈАК и каков механизм ВТЭ? Каков реальный риск ВТЭ при лечении и-ЈАК? Касается ли это только РА или наблюдается при других нозологиях?
5. Какова долгосрочная безопасность и-ЈАК, исходя из реальных данных? Каким пациентам должны быть противопоказаны и-ЈАК на основании риска (особенно для ВТЭ) и следует ли рассмотреть вопрос о профилактике?
6. Какова безопасность ингибирования ЈАК у пациентов с предшествующим или текущим злокачественным новообразованием, а также у тех, кто получает лечение по этому поводу?
7. Эффективны и безопасны ли и-ЈАК в терапии аутоиммунных заболеваний, вызванных ингибиторами контрольных точек, у пациентов со злокачественными новообразованиями?
8. Насколько безопасны и-ЈАК для пациентов, инфицированных гепатитом В, С, SARS-CoV-2, а также другими вирусными инфекциями?
9. Насколько безопасны и-ЈАК при беременности и кормлении грудью? Что следует рекомендовать,

- если женщина, принимающая и-ЈАК, забеременела?
10. Безопасность и-ЈАК при плановых хирургических вмешательствах: следует ли препараты отменить, и если да, то на какой срок, и когда их следует возобновлять?
11. Какова эффективность и-ЈАК при внесуставных проявлениях РА, включая васкулит, ревматоидные узелки, перекрестные синдромы?
12. Какова эффективность и-ЈАК при заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка, воспалительный миозит и системный склероз?
13. Какова эффективность и безопасность комбинированной терапии и-ЈАК и ГИБП у пациентов с тяжелым РА или другими заболеваниями?
14. Каковы нисходящие молекулярные эффекты ингибирования ЈАК in vivo при отдельных заболеваниях?
15. Каковы различия между отдельными и-ЈАК с точки зрения эффективности и безопасности?
16. Какова безопасность и-ЈАК у пациентов старше 65 лет?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

И-ЈАК – это новый класс препаратов для лечения различных ИВРЗ с хорошей эффективностью и приемлемым профилем безопасности. Как подчеркивают авторы, консенсус экспертов EULAR разработан для информационной поддержки и адресован врачам, стремящимся достичь оптимального применения этих препаратов у больных ИВРЗ, а также самим пациентам и другим заинтересованным сторонам, включая администраторов лечебных учреждений. Разумеется, вышеизложенные рекомендации будут расширены и дополнены по мере накопления новых данных.



Поступила / Received 17.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2021
Принята в печать / Accepted 11.02.2021

Список литературы / References

1. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann R.M., Geissler K. et al. Points to Consider for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases with Janus kinase Inhibitors: A Consensus Statement. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):71–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398.
2. Cohen S, Radominski S.C., Gomez-Reino J.J., Wang L., Krishnaswami S., Wood S.P. et al. Analysis of Infections and All-Cause Mortality in Phase II, Phase III, and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):2924–2937. doi: 10.1002/art.38779.
3. Smolen J.S., Genovese M.C., Takeuchi T., Hyslop D.L., Macias W.L., Rooney T. et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019;46(1):7–18. doi: 10.3899/jrheum.171361.
4. Winthrop K.L., Citera G., Gold D., Henrohn D., Connell C.A., Shapiro A.B. et al. Age-Based (<65 vs ≥65 years) Incidence of Infections and Serious Infections with Tofacitinib versus Biological DMARDs in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials and the US Corrona RA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):134–136. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218992.
5. Picardo S., Seow C.H. A Pharmacological Approach to Managing Inflammatory Bowel Disease During Conception, Pregnancy and Breastfeeding: Biologic and Oral Small Molecule Therapy. *Drugs.* 2019;79(10):1053–1063. doi: 10.1007/s40265-019-01141-w.
6. Mahadevan U., Dubinsky M.C., Su C., Lawendy N., Jones T.V., Marren A. et al. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2494–2500. doi: 10.1093/ibd/izy160.
7. Mease P., Charles-Schoeman C., Cohen S., Fallon L., Woolcott J., Yun H. et al. Incidence of Venous and Arterial Thromboembolic Events Reported in the Tofacitinib Rheumatoid Arthritis, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Development Programmes and from Real-World Data. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1400–1413. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216761.
8. Ruperto N., Synoverska O., Ting T., Abud-Mendoza C., Spindler A., Vyzhga Y. et al. OP0291 Tofacitinib for the Treatment of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Withdrawal Study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):180–181. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.396.
9. 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.

10. 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.
11. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 Update of EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
12. Heit J.A. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):370–372. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545.
13. Schmidt M., Christiansen C.F., Horváth-Puhó E., Glynn R.J., Rothman K.J., Sørensen H.T. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Venous Thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1326–1333. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04354.x.
14. Lee T., Lu N., Felson D.T., Choi H.K., Dalal D.S., Zhang Y., Dubreuil M. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Correlates with the Risk of Venous Thromboembolism in Knee Osteoarthritis Patients: A UK Population-Based Case-Control Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1099–1105. doi: 10.1093/rheumatology/kew036.
15. Molander V., Bower H., Frisell T., Askling J. Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis, and Its Association with Disease Activity: A Nationwide Cohort Study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):169–175. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218419.
16. Curtis J.R., Xie F., Yang S., Bernatsky S., Chen L., Yun H., Winthrop K. Risk for Herpes Zoster in Tofacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients with and without Concomitant Methotrexate and Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(9):1249–1254. doi: 10.1002/acr.23769.
17. Winthrop K.L., Harigai M., Genovese M.C., Lindsey S., Takeuchi T., Fleischmann R. et al. Infections in Baricitinib Clinical Trials for Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1290–1297. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216852.
18. Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K. et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib for Up to 9.5 Years in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Final Results of a Global, Open-Label, Long-Term Extension Study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2.
19. Harigai M., Takeuchi T., Smolen J.S., Winthrop K.L., Nishikawa A., Rooney T.P. et al. Safety Profile of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Over 1.6 Years Median Time in Treatment: An Integrated Analysis of Phases 2 and 3 Trials. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):36–43. doi: 10.1080/14397595.2019.1583711.
20. Winthrop K.L. The Emerging Safety Profile of JAK Inhibitors in Rheumatic Disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234–243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23.
21. Winthrop K.L., Lebowitz M., Cohen A.D., Weinberg J.M., Tyring S.K., Rottinghaus S.T. et al. Herpes Zoster in Psoriasis Patients Treated with Tofacitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):302–309. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.023.
22. Winthrop K.L., Curtis J.R., Lindsey S., Tanaka Y., Yamaoka K., Valdez H. et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1960–1968. doi: 10.1002/art.40189.
23. Sandborn W.J., Panés J., Sands B.E., Reinisch W., Su C., Lawendy N. et al. Venous Thromboembolic Events in the Tofacitinib Ulcerative Colitis Clinical Development Programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(10):1068–1076. doi: 10.1111/apt.15514.
24. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D. et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1042–1055. doi: 10.1002/art.40841.
25. Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P., Rigby W., Tanaka Y., Vargas J.I. et al. Upadacitinib as Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303–2311. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2.
26. Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H., Mysler E., Bessette L., Peterfy C. et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788–1800. doi: 10.1002/art.41032.
27. Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B., Hall S., Rubbert-Roth A., Zhang Y. et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Refractory to Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (SELECT-BEYOND): A Double-Blind, Randomised Controlled Phase 3 Trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513–2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4.
28. Scott F.I., Mamtani R., Brensing C.M., Haynes K., Chiesa-Fuxench Z.C., Zhang J. et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol*. 2016;152(2):164–172. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3029.
29. Smolen J.S., Schöls M., Braun J., Dougados M., FitzGerald O., Gladman D.D. et al. Treating Axial Spondyloarthritis and Peripheral Spondyloarthritis, Especially Psoriatic Arthritis, to Target: 2017 Update of Recommendations by an International Task Force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
30. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Bykerk V., Dougados M., Emery P. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: 2014 Update of the Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
31. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
32. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S., de Wit M., Cutolo M., Dougados M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2015 Update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
33. Aletaha D., Smolen J.S. Remission in Rheumatoid Arthritis: Missing Objectives by Using Inadequate DAS28 Targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):633–634. doi: 10.1038/s41584-019-0279-6.

Информация об авторах:

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, 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, 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, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: verizubgm@gmail.com

Баранова Марина Михайловна, аспирант лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: efimova.marina.m@yandex.ru

Information about the author:

Boris S. Belov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Drug Therapy Safety Monitoring, 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 Drug Therapy Safety Monitoring, 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 Drug Therapy Safety Monitoring, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: verizubgm@gmail.com

Marina M. Baranova, Postgraduate Student of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Drug Therapy Safety Monitoring, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: efimova.marina.m@yandex.ru

Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях

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; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Обсуждаются вопросы терапии остеоартрита (ОА). Для предотвращения серьезных структурных и функциональных изменений крайне важно начинать терапию на ранних стадиях заболевания. Симптоматические медленнодействующие препараты для лечения остеоартрита (SYSADOA) являются важным классом в фармакологическом арсенале лечения ОА. Результаты применения этой группы препаратов в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировали хорошую эффективность в долгосрочном достижении цели. Класс SYSADOA (хондропротекторы) включает в себя множество различных лекарственных средств, в т. ч. глюкозамин, хондроитин, диациреин и соевые неомыляемые вещества авокадо. Особое внимание в статье уделяется инъекционным формам хондропротективных препаратов, данным экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих их эффективность. Обсуждается вопрос о внутрисуставном введении препаратов при ОА коленных суставов и выборе оптимального доступа. Внутрисуставная доставка лекарств имеет ряд преимуществ по сравнению с системной доставкой, включая повышенную местную биодоступность, снижение системного воздействия, меньшее количество побочных явлений и снижение стоимости. Для минимизации побочных эффектов важным является выбор места введения и определенная подготовка в правильном размещении иглы во время этих процедур. Для повышения точности внутрисуставных инъекций можно использовать различные методы визуализации, однако УЗИ опорно-двигательного аппарата является наиболее практичным. В статье представлены данные личного опыта выбора доступа под контролем УЗИ. Учитывая анатомию коленного сустава, выполнение внутрисуставной инъекции с внутренней стороны в верхний заворот является наиболее доступным и оптимальным. В статье приведены данные клинического примера введения хондропротекторов через выбранный доступ.

Ключевые слова: остеоартрит, коленные суставы, внутрисуставные инъекции, симптоматические медленнодействующие препараты, УЗИ опорно-двигательного аппарата

Для цитирования: Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2021;(2):86–93. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-86-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting

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

The article discusses the treatment of osteoarthritis. To prevent serious structural and functional changes, it is extremely important to start therapy in the early stages of the disease. Symptomatic slow-acting drugs for the treatment of osteoarthritis (SYSADOA) are an important class in the pharmacological arsenal of OA treatment. The results of the use of this group of drugs in numerous clinical studies have demonstrated good effectiveness in the long-term achievement of the goal. The SYSADOA class (chondroprotectors) includes many different drugs, including glucosamine, chondroitin, diacerein, and soy unsaponifiable avocado substances. Particular attention is paid to the injectable forms of chondroprotective drugs, data from experimental and clinical studies confirming their effectiveness. The authors discuss the issue of intra-articular administration of drugs for knee osteoarthritis and the choice of optimal access. Intra-articular drug delivery has a number of advantages over systemic delivery, including increased local bioavailability, reduced systemic exposure, fewer side effects, and reduced cost. To minimize side effects, it is important to determine the injection site and to have some preparation in the correct placement of the needle during these procedures. To improve the accuracy of intra-articular injections, various imaging methods can be used, but ultrasound of the musculoskeletal system is the most practical. The article presents the data of personal experience of choosing access under the control of ultrasound. Taking into account the anatomy of the knee joint, performing an intra-articular injection from the inside into the upper inversion is the most affordable and optimal. The article presents the data of a clinical example of the introduction of chondroprotectors through the selected access.

Keywords: osteoarthritis: knee joints, intra-articular injections, symptomatic slow-acting drugs, ultrasound of the musculoskeletal system

For citation: Filatova Yu.S., Solovyov I.N. Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):86–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-86-93.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – это многофакторное, в основном медленно прогрессирующее и в первую очередь невоспалительное дегенеративное заболевание синовиальных суставов [1]. Наиболее часто при ОА поражаются коленные суставы (около 10% населения старше 55 лет), при этом у 25% из них развиваются выраженные нарушения функциональной активности. Частота потери трудоспособности среди пациентов с гонартрозом сопоставима с группой больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3]. Для предотвращения серьезных структурных и функциональных изменений крайне важно начинать терапию на ранних стадиях заболевания [4]. В настоящее время лечение основывается на комбинации фармакологических и немедикаментозных методов лечения, которые могут изменять симптомы ОА, в первую очередь боль и нарушение функции суставов [5]. Симптоматические медленнодействующие препараты для лечения ОА (SYSADOA) являются важным классом в фармакологическом арсенале лечения ОА. Результаты применения этой группы препаратов в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировали хорошую эффективность в долгосрочном достижении цели (облегчение симптомов боли и функциональных нарушений) [6–8]. Класс SYSADOA включает в себя множество различных лекарственных средств, в т. ч. глюкозамин, хондроитин, диацереин и соевые неомыляемые вещества авокадо. Они используются для синтеза гликозаминогликанов, уменьшают процессы деградациии хряща, а также проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие. К этой группе препаратов также относится Алфлутоп.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛФЛУТОПА

Первые шаги по созданию препарата Алфлутоп были сделаны в Румынии в середине 70-х годов XX в., а годом рождения лекарственного средства Алфлутоп стал 1993 г. Разработали препарат в Национальном Румынском институте химико-фармацевтических исследований под руководством профессора, доктора Иоана Мынзату. В настоящее время Алфлутоп производится фармацевтической фирмой «Biotehnos» (Румыния) в виде стерильного инъекционного раствора. В России препарат был зарегистрирован в 1996 г. в форме раствора для инъекций, а время первых поставок пришлось на 1998 г.

Алфлутоп состоит из стандартизированного очищенного (обезжиренного и депротеинизированного) биоактивного концентрата 4 видов морских рыб: килька (*Sprattus sprattus*), мерланг черноморский (*Odontogadus merlangus euhinus*), пузанок черноморский (*Alosa tanaica nordmanni*) и анчоус черноморский (*Engraulis encrassicholus ponticus*) и содержит гликозаминогликаны: глюкуроновую кислоту, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан-сульфат, кератансульфат; высокомолекулярные полипептиды (с малой молекулярной массой). Проведенные многочисленные экспериментальные исследования позволили идентифицировать молекулы мишени для препарата

Алфлутоп, а также его оптимальную активную конфигурацию [9, 10]. Так, было показано, что Алфлутоп значительно увеличивает количество клеток в фазах репликации и митоза клеточного цикла. Кроме того, Алфлутоп значительно увеличивает индекс пролиферации хондробластов CHON 001 и первичных хондроцитов кролика [9]. В исследованиях показано, что препарат Алфлутоп индуцирует ингибирование активных форм кислорода, т. к. снижает содержание внутриклеточного супероксид аниона на 32% (повышая антиоксидантную активность) и пероксида водорода на 52% (снижая оксидативный стресс) по сравнению с контрольной группой, а также снижает на 30% уровень омега-3 жирных кислот, что является важным моментом коррекции антиоксидантных нарушений [9]. В работах L. Olariu et al. (2016) изучена антиоксидантная активность препарата Алфлутоп и установлено, что при ОА резко стимулируется продуцирование супероксидного аниона и пероксида водорода, что вызывает выраженную экспрессию активных форм кислорода в сочетании с ростом уровня провоспалительных цитокинов и протеазной активности. Каталазная ассоциация усиливает защитный эффект как за счет более быстрого устранения перекиси водорода, так и блокирования ее распада. Повышение супероксиддисмутазы в присутствии препарата Алфлутоп индуцирует ингибирование окислительного стресса, связанного с супероксидным анионом, с учетом его роли в цепи активации агрессивных соединений окислительного стресса. Рост супероксиддисмутазы подтверждает ингибирование накопления супероксидного аниона, и экспериментальные данные подтверждают влияние препарата Алфлутоп на эти антиоксидантные механизмы. Уменьшая содержание внутриклеточного пероксида водорода, препарат Алфлутоп предупреждает усиление окислительных процессов. Будучи активатором супероксиддисмутазы и каталазы, Алфлутоп уменьшает высвобождение и распространение медиаторов воспаления [9, 10].

Результаты первого клинического исследования по изучению эффективности и переносимости Алфлутопа были опубликованы в 1995 г. Л.Г. Гроппа и соавт. В нем приняли участие 150 пациентов с достоверным диагнозом «ОА», которые были рандомизированы на пять групп. Четыре группы получали Алфлутоп по различным схемам введения (1-я – внутримышечное (в/м) введение, 2-я – внутрисуставное (в/с), 3-я – в/с на фоне в/м, 4-я – сначала в/с введение, а затем в/м). Пятая группа была контрольной (различные антиартрозные препараты). Алфлутоп назначался по 2 курса в течение года. Длительность наблюдения за больными составила 2 года. В результате проведенного лечения Алфлутопом отмечена положительная динамика как клинических (уменьшение болей в суставах и проявлений вторичного синовита), так и лабораторных данных. Среди пациентов, получавших Алфлутоп, при индивидуальной оценке эффективности у 60% выявлено значительное улучшение, у 35% – удовлетворительный результат и только у 5% – незначительное улучшение. Отсутствие эффекта и явное ухудшение не были отмечены ни у одного пациента, что особенно показательно по сравнению с контрольной группой, где эффект отсутствовал в 40% случаев, а в

30% наблюдалось ухудшение [11]. В дальнейшем клиническая эффективность Алфлутопа была доказана в многочисленных исследованиях. В двухлетнем открытом рандомизированном исследовании показано влияние Алфлутопа на замедление сужения суставной щели при ОА коленных суставов [12]. Убедительные данные о наличии структурно-модифицирующего действия Алфлутопа с помощью магнитно-резонансной томографии коленных суставов были получены Н.И. Коршуновым и соавт. [13]. Л.И. Алексеевой на основании двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования также доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА коленных суставов [14–16].

Ряд клинических исследований, изучавших внутрисуставное введение Алфлутопа [17, 18] подтверждает эффективность и безопасность парентерального способа введения препарата и объясняет целесообразность локального введения в область повреждения посредством внутрисуставного, околосуставного или околосухжильного введения. Алфлутоп также обладает антигипералгической активностью, за счет чего нормализуются физико-химические свойства синовиальной жидкости в полости сустава, т. е. препарат может осуществлять функцию своеобразного «синовиального протектора» [19].

ВНУТРИСУСТАВНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Внутрисуставная доставка лекарств имеет ряд преимуществ по сравнению с системной доставкой, включая повышенную местную биодоступность, снижение системного воздействия, меньшее количество побочных явлений и снижение стоимости [20, 21]. Несмотря на непродолжительное время пребывания препарата в суставе, исследования доказывают хорошие отдаленные результаты, которые длятся несколько месяцев [22]. Механизм, лежащий в основе этих долгосрочных эффектов, специфичен для лечения и недостаточно изучен.

Традиционно внутрисуставные инъекции проводятся с использованием анатомических ориентиров для определения правильной траектории введения иглы. Однако различные анатомические методы инъекций подчас приводят к трудностям внутрисуставного введения иглы в большей степени из-за того, что врач не может непосредственно визуализировать область введения препарата и учесть индивидуальные особенности анатомического строения сустава. Неправильная тактика введения препаратов подчас приводит к ряду нежелательных эффектов [23–25]. Кроме того, неточные инъекции в коленный сустав, например глюкокортикостероидов, могут привести к постинъекционной боли, кристаллическому синовиту, гемартрозу, гнойным артритам, атрофии внутрисуставного хряща, а также к системным эффектам, таким как задержка жидкости или повышение артериального давления или глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом [26]. Таким образом, для минимизации указанных побочных эффектов важным является определение места введения и определенная подготов-

ка в правильном размещении иглы во время этих процедур. Для повышения точности внутрисуставных инъекций можно использовать различные методы визуализации, включая рентгеноскопию. Однако УЗИ опорно-двигательного аппарата – один из наиболее практичных методов, поскольку является быстрым, безопасным, относительно недорогим и может проводиться в амбулаторных клинических условиях [27, 28].

Ультразвук часто используется для диагностики патологии опорно-двигательного аппарата или для помощи в наведении иглы во время интервенционных процедур. Важно отметить, что в отличие от рентгенографии ультразвук позволяет идентифицировать сосудистые и нервные структуры, а также в ряде случаев демонстрирует движение иглы в режиме реального времени, детализируя ее расположение [29]. Точные внутрисуставные инъекции под ультразвуковым контролем приводят к улучшению клинических результатов, и предварительные данные свидетельствуют о том, что эти преимущества для пациентов приводят к долгосрочной экономии медицинских услуг [30].

В реальной клинической практике использование УЗИ-контроля для внутрисуставного введения препаратов не всегда представляется возможным. Однако, опираясь на длительный клинический опыт работы с внутрисуставным введением препаратов, нами был выбран и подтвержден данными УЗИ оптимальный способ внутрисуставного введения препаратов, относящихся к группе SYSADOA.

Для удобства выполнения инъекции необходимо положение больного: на спине, с выпрямленной в коленном суставе ногой. При выраженном болевом синдроме или деформации целесообразно подкладывать валик под колено для расслабления околосуставных мышц и наиболее комфортного положения. Особенно это важно при первой инъекции в сустав. После соответствующей обработки сустава в шприц набирается анестетик (2,0 мл 2%-ного лидокаина). Теоретически иглу можно ввести как с латеральной, так и с медиальной поверхности сустава. Но если внимательно рассмотреть анатомию коленного сустава, то следует вспомнить, что нижний конец бедра представлен двумя своими мышечками, которые переходят в верхнюю часть коленного сустава – внутренний медиальный мышечек бедренной кости и наружный латеральный. Нижнюю часть сустава колена образует большеберцовая кость, также имеющая два мышечка. Передняя часть коленного сустава образована надколенником. На мышечках бедренной кости находятся суставные поверхности, необходимые для сочленения с надколенником и большеберцовой костью. Снаружи они покрыты хрящом, который обеспечивает гладкость скольжения бедра при сгибании и разгибании колена. По своему строению мышечки бедренной кости имеют губчатую структуру и полукруглую форму. Внутренний мышечек имеет равномерно округлую форму, в то время как наружный в передней своей части содержит возвышение. Тем самым объясняется доступность выполнения внутрисуставной инъекции с внутренней стороны в верхний заворот, что так важно, когда количество синовиальной жидкости в суставе минимально.

● **Рисунок 1.** Положение пациента сидя и сгибание коленного сустава под углом 90°

● **Figure 1.** Patient sitting and bending the knee at 90°



Для выбора наиболее точного доступа при инъекции в коленный сустав мы проанализировали с помощью данных ультразвуковой диагностики два самых популярных среди врачей-ортопедов доступа. Наиболее частым способом введения лекарственных препаратов является доступ при положении пациента сидя, при согнутом под углом 90° коленном суставе (рис. 1). Точка введения иглы с внутренней или наружной стороны связки надколенника. При введении препарата в таком положении лекарственное вещество часто попадает в жировое тело Гоффа (рис 2). Вторым способ – при положении пациента лежа с валиком под коленным суставом (рис. 3). При ультразвуковом исследовании с медиальной поверхности сустава определяется верхний заворот с синовиальной жидкостью (рис. 4). Введение препарата в данном доступе более надежно и безопасно.

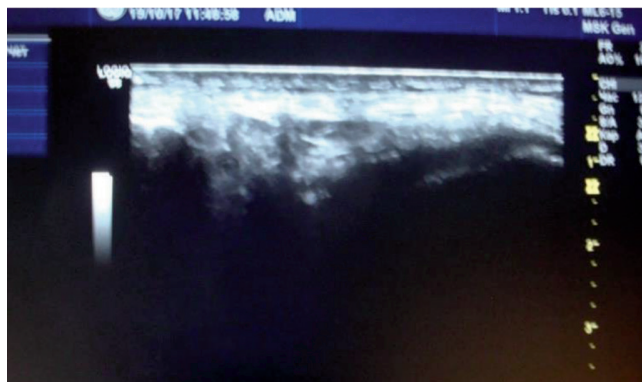
При выраженной деформации сустава или значительном слое подкожно-жировой клетчатки необходимо сдвинуть надколенник вовнутрь, чтобы увеличить щель между надколенником и бедренной костью. Фиксируя надколенник в этом положении, врач определяет щель и делает инъекцию. Вводится немного анестетика и игла продвигается дальше. Попадание в сустав сопровождается «чувством провала». После этого игла продвигается еще немного вперед, затем выполняется аспирационная проба или эвакуация синовиальной жидкости и, отсоединяя шприц от иглы, врач меняет его на шприц с уже набранным препаратом, который вводится в сустав, не смещая расположение иглы, затем накладывается асептическая повязка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка 66 лет. Обратилась на прием с жалобами на боли в коленных суставах при ходьбе, больше справа (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) справа – 50 мм, слева – 30 мм). Из анамнеза известно, что боли в коленных суставах беспокоят более 10 лет. Диагноз «ОА коленных суставов» подтвержден данными рентгенограмм. Периодически принимает нестероидные противовоспалительные препараты по потребности, редко (не чаще 1 раза в 2 года) курсы таблетированных форм хондропротекторов. Редкость приема

● **Рисунок 2.** Данные УЗИ картины при положении пациента сидя и сгибании коленного сустава под углом 90°

● **Figure 2.** Ultrasound image data with the patient sitting and the knee flexed at 90°



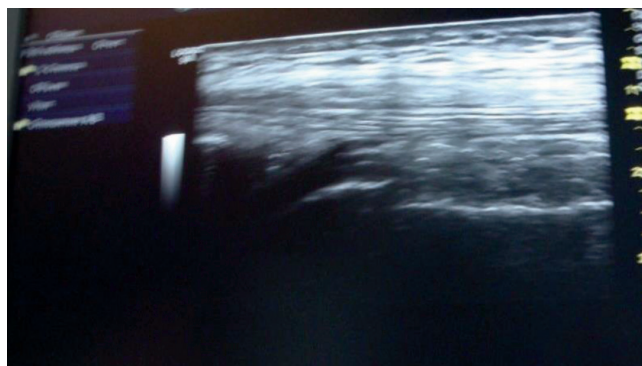
● **Рисунок 3.** Положение пациента лежа с валиком под коленным суставом

● **Figure 3.** Patient lying with a roll under the knee joint



● **Рисунок 4.** Верхний заворот коленного сустава с синовиальной жидкостью. Данные УЗИ

● **Figure 4.** Upper knee joint recess with synovial fluid. Ultrasound data



объясняет страхом негативного влияния препаратов на желудочно-кишечный тракт. Пациентке проведено УЗИ коленных суставов для исключения выраженных явлений синовита и тендинитов, требующих определенной тактики ведения, и предложена схема лечения Алфлутопом, подразумевающая внутрисуставное и внутримышечное введение препарата.

В положении лежа с медиальной поверхности коленного сустава в области верхнего заворота пациентке была проведена инъекция. Эвакуировано 5 мл светлой жидкости из правого сустава и 2 мл из левого (рис. 5) и введено по 2 мл Алфлутопа в каждый сустав.

При повторном визите через 3 дня: состояние пациентки удовлетворительное. Нежелательных явлений после введения препарата не зафиксировано. Выраженность болевого синдрома сохранялась (ВАШ справа – 50 мм, ВАШ слева – 30 мм). В том же доступе была проведена инъекция. Эвакуировано из правого коленного сустава 3 мл жидкости, а из левого 1,5 мл (рис. 6). И введено по 2 мл Алфлутопа в каждый сустав.

При повторном визите через 3 дня пациентка отмечала умеренное уменьшение болевого синдрома (ВАШ справа – 40 мм, ВАШ слева – 20 мм). Нежелательных явлений не было. При проведении процедуры введения препара-

та было эвакуировано 2 мл жидкости из правого коленного сустава и 0,5 из левого (рис. 7). Введено по 2 мл Алфлутопа в каждый сустав.

Пациентке было рекомендовано перейти на схему внутримышечного введения Алфлутопа, которая подразумевает введение 2 мл Алфлутопа через день №10. При повторном визите через 1,5 мес. отмечалось снижение болевого синдрома (ВАШ справа – 20 мм, ВАШ слева – 10 мм). Полученный эффект снижения болевого синдрома сохранялся до 6 мес. Рекомендовано проводить данный курс терапии 2 раза в год.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Данный клинический пример отчетливо демонстрирует удобство выбранного внутрисуставного способа введения препарата. Эвакуация синовиальной жидкости при

● **Рисунок 5.** Визит 1. Эвакуация жидкости из коленного сустава и введение Алфлутопа

● **Figure 5.** Visit 1. Evacuation of fluid from the knee joint and injection of Alflutop



● **Рисунок 6.** Визит 2. Эвакуация жидкости из полостей коленных суставов, введение Алфлутопа

● **Figure 6.** Visit 2. Evacuation of fluid from knee joint cavities, injection of Alflutop



● **Рисунок 7.** Визит 3. Эвакуация жидкости и введение Алфлутопа
 ● **Figure 7.** Visit 3. Fluid evacuation and injection of Alflutop



невыраженном синовите подтверждает оптимальный выбор места введения иглы. Выбранный доступ введения препарата наиболее безопасен и эффективен. В данном клиническом примере наглядно продемонстрирована эффективность внутрисуставного введения Алфлутопа за счет уменьшения синовита коленных суставов. Данный результат достигнут за счет противовоспалительного действия препарата и нормализации физико-химических свойств синовиальной жидкости в полости сустава после его введения в сустав. Также хочется отметить, что снижение боли в процессе терапии происходит постепенно, но достигнутый эффект сохраняется достаточно длительно. На наш взгляд, использование данной схемы терапии Алфлутопом безопасно и эффективно. Данная схема терапии в амбулаторной практике позволит повысить приверженность пациентов к терапии ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время экспертами по изучению ОА большое внимание уделяется персонализированному подходу

к терапии. ОА является одним из ведущих заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, приводящим к повышению заболеваемости, инвалидизации и снижению качества жизни. В связи с высокой частотой коморбидности у таких пациентов назначение многих препаратов, входящих в клинические рекомендации по ведению ОА, ограничено или невозможно [31]. Среди многообразия препаратов, относящихся в группе SYSADOA, особое место занимают лекарственные средства, введение которых возможно непосредственно в сустав. Внутрисуставные инъекции незаслуженно редко используются в амбулаторной практике, хотя они доказали свою эффективность в совместной работе ревматолога и травматолога [32]. Одним из немногих препаратов, введение которого возможно как в сустав, так и внутримышечно, является Алфлутоп. Профиль его безопасности и высокая эффективность были доказаны не только многочисленными исследованиями, но и многолетним клиническим опытом практикующих врачей. MC

Поступила / Received 18.01.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021
 Принята в печать / Accepted 06.02.2021

Список литературы

- Grässel S., Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res*. 2020;9:F1000. doi: 10.12688/f1000research.22115.1.
- Felson D.T. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev*. 1988;10:1–28. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036019.
- Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):10–12. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
- Goldring S.R., Goldring M.B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(11):632–644. doi: 10.1038/nrrheum.2016.148.
- Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi M.L., 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.
- Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K., Altman R.D., Zhang W., Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):289–296. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006.
- Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P., Shea B., Houpt J., Robinson V. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
- 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.
- Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B., Pavlov A. "In vitro" chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. *Romanian Biotechnol Letters*. 2016;22(6):12047–12053. Available at: https://researchgate.net/publication/316887165_In_vitro_chondro-restitutive_capacity_of_AlflutopR_proved_on_chondrocytes_cultures.
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists Annals – Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7–17. Available at: <http://aos.ro/wp-content/analae/BVol4Nr2Art.1.pdf>.

11. Гроппа Л., Мынзату И., Карасова М. и др. Эффективность Алфлутона у больных деформирующим остеоартрозом. *Клиническая ревматология*. 1995;(3):20–22.
12. Buckland-Whiggr J.C., Wolfe F., Ward R.J., Flowers N., Hayne C. Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study? Without fluoroscopy of sanding extended, semiflexed (MTP), and schuss views. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2664–2674. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606380/>.
13. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я., Парусова Н.И., Луцкова Л.Н. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутона у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *PMJ*. 2003;(23):1320. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/revmatologiya/Roly_vospaleniya_i_ocenka_hondroprotektivnogo_deystviya_Alflyutopa_u_bolnyh_osteoartrozom_po_dannym_magnitno-rezonansnoy_tomografii_kolennogo_sustava.
14. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Шостак Н.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):532–538. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
15. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Шостак Н.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174–177. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
16. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Лобжанидзе Т.Б., Пушкова О.В., Северинова М.В. и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(3):52–54. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
17. Светлова М.С., Хейфец И.В. Влияние длительной терапии Алфлутоном на динамику артрозографических показателей у больных остеоартрозом коленных суставов. *Медицинский совет*. 2018;(1):104–110. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-104-110.
18. Войцеха Е.А., Войцех Л.С., Семагина О.В., Сакцер Ю.М., Климова Л.А., Адушева Н.В. Особенности внутрисуставного и внутримышечного введения препарата Алфлутоп у пациентов с гонартрозом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2019;(2):109–112. Режим доступа: <http://vmi-reaviz.ru/wp-content/uploads/2019/06/Vestnik-2-38-2019.pdf>.
19. Носков С.М., Шерина Т.А., Паруля О.М. Значение Алфлутона в терапии первичного остеоартроза. *Терапия*. 2016;(2):65–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26040661>.
20. Emami A., Tepper J., Short B., Yaksh T.L., Bendele A.M., Ramani T. et al. Toxicology Evaluation of Drugs Administered via Uncommon Routes: Intranasal, Intraocular, Intrathecal/Intraspinal, and Intra-Articular. *Int J Toxicol*. 2018;37(1):4–27. doi: 10.1177/1091581817741840.
21. Evans C.H., Kraus V.B., Setton L.A. Progress in intra-articular therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):11–22. doi: 10.1038/nrrheum.2013.159.
22. 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.
23. Jackson D.W., Evans N.A., Thomas B.M. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(9):1522–1527. doi: 10.2106/00004623-200209000-00003.
24. Sethi P.M., Kingston S., Elattrache N. Accuracy of anterior intra-articular injection of the glenohumeral joint. *Arthroscopy*. 2005;21(1):77–80. doi: 10.1016/j.arthro.2004.09.009.
25. McGarry J.G., Daruwalla Z.J. The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(10):1649–1654. doi: 10.1007/s00167-010-1380-1.
26. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.
27. Iagnocco A., Naredo E. Ultrasound-guided corticosteroid injection in rheumatology: accuracy or efficacy? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1427–1428. doi: 10.1093/rheumatology/keq081.
28. Louis L.J. Musculoskeletal ultrasound intervention: principles and advances. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(3):515–533. doi: 10.1016/j.rcl.2008.02.003.
29. Epis O., Iagnocco A., Meenagh G., Riente L., Delle Sedie A., Filippucci E. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVI. Ultrasound-guided procedures. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):515–518. Available at: <https://clinexp-rheumatol.org/abstract.asp?a=3399>.
30. Berkoff D.J., Miller L.E., Block J.E. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89–95. doi: 10.2147/CIA.S29265.
31. Белова К.Ю., Назарова А.В. Стратегия лечения остеоартрита у мульти-морбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии. *Медицинский совет*. 2020;(11):164–176. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.
32. 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.

References

1. Grässel S., Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res*. 2020;9:F1000. doi: 10.12688/f1000research.22115.1.
2. Felson D.T. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev*. 1988;10:1–28. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036019.
3. Balabanova R.M., Erdes S.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10–12. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
4. Goldring S.R., Goldring M.B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(11):632–644. doi: 10.1038/nrrheum.2016.148.
5. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi M.L., 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.
6. Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K., Altman R.D., Zhang W., Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):289–296. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006.
7. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P., Shea B., Houpt J., Robinson V. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
8. Singh J.A., Noorbalochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
9. Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B., Pavlov A. "In vitro" chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. *Romanian Biotechnol Letters*. 2016;22(6):12047–12053. Available at: http://www.researchgate.net/publication/316887165_In_vitro_chondro-restitutive_capacity_of_AlflytopR_proved_on_chondrocytes_cultures.
10. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists Annals – Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7–17. Available at: <http://aos.ro/wp-content/anale/BVol4Nr2Art.1.pdf>.
11. Groppa L., Myznatu I., Karasava M. Alflutop efficacy in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya = Clinical Rheumatology*. 1995;(3):20–22. (In Russ.)
12. Buckland-Whiggr J.C., Wolfe F., Ward R.J., Flowers N., Hayne C. Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study? Without fluoroscopy of sanding extended, semiflexed (MTP), and schuss views. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2664–2674. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606380/>.
13. Korshunov N.I., Marasaev V.V., Baranova E.Ya., Parusova N.I., Lutsikova L.N. Role of an inflammation and assessment of hondroprotektivnyy action of Alflutop at patients with osteoarthritis according to a magnetic and resonant tomography of a knee joint. *RMZh = RMJ*. 2003;(23):1320. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Roly_vospaleniya_i_ocenka_hondroprotektivnogo_deystviya_Alflyutopa_u_bolnyh_osteoartrozom_po_dannym_magnitno-rezonansnoy_tomografii_kolennogo_sustava/.
14. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A. et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532–538. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
15. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A. et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174–177. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
16. Lučina G.V., Sigidin J.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lobzanidse T.B., Pushkova O.V., Severinova M.V. et al. Alflutop in osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(3):52–54. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
17. Svetlova M.S., Kheifets I.V. Effect of long-term alflutop therapy on the arthrosonographic changes in patients with knee osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):104–110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-104-110.

18. Voyshcheva E.A., Voyshchev L.S., Semagina O.V., Saktser Yu.M., Klimova L.A., Adusheva N.V. Intraarticular and intramuscular use of alflutop in patients with gonarthrosis. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ» = Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»*. 2019;(2):109–112. (In Russ.) Available at: <http://vmi-reaviz.ru/wp-content/uploads/2019/06/Vestnik-2-38-2019.pdf>.
19. Noskov S.M., Sherina T.A., Parulya O.M. The role of Alflutop in the treatment of primary osteoarthritis. *Terapiya = Therapy*. 2016;(2):65–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26040661>.
20. Emami A., Tepper J., Short B., Yaksh T.L., Bendele A.M., Ramani T. et al. Toxicology Evaluation of Drugs Administered via Uncommon Routes: Intranasal, Intraocular, Intrathecal/Intraspinal, and Intra-Articular. *Int J Toxicol*. 2018;37(1):4–27. doi: 10.1177/1091581817741840.
21. Evans C.H., Kraus V.B., Setton L.A. Progress in intra-articular therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):11–22. doi: 10.1038/nrrheum.2013.159.
22. 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.
23. Jackson D.W., Evans N.A., Thomas B.M. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(9):1522–1527. doi: 10.2106/00004623-200209000-00003.
24. Sethi P.M., Kingston S., Elattrache N. Accuracy of anterior intra-articular injection of the glenohumeral joint. *Arthroscopy*. 2005;21(1):77–80. doi: 10.1016/j.arthro.2004.09.009.
25. McGarry J.G., Daruwalla Z.J. The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(10):1649–1654. doi: 10.1007/s00167-010-1380-1.
26. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.
27. Iagnocco A., Naredo E. Ultrasound-guided corticosteroid injection in rheumatology: accuracy or efficacy? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1427–1428. doi: 10.1093/rheumatology/keq081.
28. Louis L.J. Musculoskeletal ultrasound intervention: principles and advances. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(3):515–533. doi: 10.1016/j.rcl.2008.02.003.
29. Epis O., Iagnocco A., Meenagh G., Riente L., Delle Sedie A., Filippucci E. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVI. Ultrasound-guided procedures. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):515–518. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=3399>.
30. Berkoff D.J., Miller L.E., Block J.E. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89–95. doi: 10.2147/CIA.S29265.
31. 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.
32. 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.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог, 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, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач травматолог-ортопед, 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, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian; Rheumatologist, Center for diagnostics and prevention; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; e-mail: y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of traumatology and orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian; Traumatologist-Orthopedist, Center for diagnostics and prevention; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; e-mail: giper75@mail.ru

Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния

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

Г.Р. Табеева, ORCID: 0000-0002-3833-532X

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

Резюме

В практике неврологов и терапевтов часто встречаются пациенты с жалобами на головную боль, повышенную утомляемость и раздражительность. Наиболее частые причины головной боли у пациентов амбулаторного звена – первичные головные боли (мигрень и головная боль напряжения). Недостаток сна, стресс, симптомы тревоги и депрессии, злоупотребление обезболивающими препаратами – наиболее распространенные факторы, которые способствуют учащению головных болей. Дефицит магния – еще один фактор, роль которого обсуждается в учащении первичных головных болей, в развитии невротических расстройств и депрессии. К клиническим проявлениям самого дефицита магния принято относить такие неспецифические симптомы, как утомляемость, тревожность, раздражительность, онемения в конечностях, спазмы в ногах, нарушения сна и др.

Дефицит магния распространен среди населения развитых стран, особенно среди женщин репродуктивного возраста, часто встречается при беременности, приеме оральных контрацептивов. Магний участвует в регуляции деятельности нервной системы, в нервно-мышечной передаче, сердечной деятельности, регуляции сосудистого тонуса, свертывании крови и метаболизме костной ткани. Дефицит магния ассоциирован с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, мигрень, остеопороз, депрессия, невротические расстройства (паническое расстройство, генерализованная тревога, различные фобии), фибромиалгический синдром. Стресс может приводить к снижению уровня магния в организме, а недостаток магния, в свою очередь, снижает толерантность к стрессовым ситуациям. Своевременная диагностика и адекватное лечение дефицита магния и ассоциированных состояний представляют собой важные клинические задачи.

Представлен клинический случай пациентки с невротическим расстройством, головной болью и дефицитом магния, продемонстрирована эффективность междисциплинарного подхода, включающего образовательную беседу, адекватную терапию для купирования головной боли, терапию препаратом магния и психологические методы. Рассмотрена роль дефицита магния в развитии различных неврологических заболеваний. Обсуждаются наиболее эффективные для терапии соединения магния. Приведены принципы диагностики и лечения пациентов с дефицитом магния.

Ключевые слова: стресс, невротическое расстройство, головная боль, тревога, лечение, когнитивно-поведенческая терапия, магний, витамин B6

Для цитирования: Головачева В.А., Табеева Г.Р. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния. *Медицинский совет*. 2021;(2):94–100. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neurotic disorder, headache, and stress: experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs

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

Gyuzyal R. Tabeeva, ORCID: 0000-0002-3833-532X

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

Abstract

In the practice of neurologists and therapists, patients with complaints of headache, increased fatigue, and irritability are common. The most frequent causes of headaches in ambulatory patients are primary headaches (migraine and tension headaches). Lack of sleep, stress, symptoms of anxiety and depression, and abuse of analgesic drugs are the most common factors that contribute to the frequency of headaches. Magnesium deficiency is another factor, the role of which has been discussed in the frequency of primary headaches, in the development of neurotic disorders and depression. Clinical manifestations of magnesium deficiency itself usually include such nonspecific symptoms as fatigue, anxiety, irritability, numbness in the extremities, leg cramps, sleep disorders, etc.

Magnesium deficiency is widespread among the population of developed countries, especially among women of reproductive age, often occurs during pregnancy, while taking oral contraceptives. Magnesium is involved in the regulation of the nervous

system, neuromuscular transmission, cardiac activity, regulation of vascular tone, blood clotting and bone tissue metabolism. Magnesium deficiency is associated with diseases such as coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes, Alzheimer's disease, migraine, osteoporosis, depression, neurotic disorders (panic disorder, generalized anxiety, various phobias), and fibromyalgia syndrome. Stress can lead to a decrease in magnesium levels in the body, and magnesium deficiency, in turn, reduces tolerance to stressful situations. Timely diagnosis and adequate treatment of magnesium deficiency and associated conditions represent important clinical challenges.

The clinical case of a patient with neurotic disorder, headache and magnesium deficiency is presented, and the effectiveness of an interdisciplinary approach including an educational talk, adequate therapy for headache management, magnesium drug therapy and psychological methods is demonstrated. The role of magnesium deficiency in the development of various neurologic diseases is reviewed. The most effective magnesium compounds for therapy are discussed. Principles of diagnosis and treatment of patients with magnesium deficiency are presented.

Keywords: stress, neurotic disorder, headache, anxiety, treatment, cognitive behavioral therapy, magnesium, vitamin B6

For citation: Golovacheva V.A., Tabeeva G.R. Neurotic disorder, headache, and stress: experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):94–100. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Головная боль, повышенная утомляемость, раздражительность – одни из самых распространенных жалоб пациентов в практике неврологов и терапевтов [1]. На амбулаторных приемах в 88% случаев головные боли являются первичными, самые частые диагнозы – это мигрень и головная боль напряжения [2]. Течение головной боли напряжения и мигрени ухудшают такие факторы, как стресс, недостаток сна, эмоциональные нарушения, невротические расстройства, депрессия, избыточный прием обезболивающих препаратов [2, 3]. Нередко лечение пациентов, страдающих первичной головной болью и невротическими расстройствами, представляет собой непростую клиническую задачу [4]. Трудности ведения таких пациентов могут быть связаны с резистентностью заболеваний к стандартной терапии, наличием противопоказаний или индивидуальной непереносимостью к фармакотерапии, а также с сохранением факторов, поддерживающих хроническое течение заболевания. К факторам, которые могут способствовать учащению первичных головных болей, ухудшению эмоционального состояния, снижению толерантности к стрессовым событиям, развитию невротических расстройств, депрессии относят дефицит магния [5]. Среди клинических проявлений дефицита магния выделяют следующие основные симптомы: раздражительность, выпадение волос и повышенную ломкость ногтей, слабость, быструю утомляемость, нарушения сна, спазмы в нижних конечностях, тахикардию, парестезии.

В развитых странах недостаток магния отмечается у 10–30% населения. Дефицит магния распространен среди женщин репродуктивного возраста [6–9], часто встречается при беременности и при приеме оральных контрацептивов [7, 10, 11], ассоциирован с тревогой, депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, резистентностью к инсулину, сахарным диабетом 2-го типа, мигренью, остеопорозом, болезнью Альцгеймера [5]. Своевременная диагностика и рациональная терапия дефицита магния позволяют

восполнить недостаток макроэлемента, улучшить состояние пациента и повысить качество жизни.

Приводим пример успешного ведения пациентки с первичными головными болями, невротическим расстройством и выявленным недостатком магния. Рассмотрим роль дефицита магния в развитии различных неврологических заболеваний, принципы диагностики дефицита магния и алгоритмы ведения пациентов с данной патологией.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н. 28 лет обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на головную боль, эпизоды тревоги, сердцебиения и нехватки воздуха, утомляемость, раздражительность, плаксивость.

С 26 лет, после рождения ребенка, беспокоят частые головные боли. На фоне недостатка сна из-за ночных кормлений ребенка, эмоциональных переживаний из-за обнаружения патологии сердца у дочери и ссор с мужем участились приступы головной боли, возобновились эпизоды тревоги. Пациентка стала раздражительной, тревожной, плаксивой, появилась повышенная утомляемость. Головная боль наблюдалась с частотой 10–12 дней в месяц. Пациентка прекратила кормление грудью.

Пять месяцев назад пациентка обращалась к неврологу, проводилось МРТ головы и шейного отдела позвоночника, клинически значимой патологии не выявлено. Был поставлен диагноз «Головная боль напряжения. Остеохондроз шейного отдела позвоночника», назначена физиотерапия, массаж, терапия ноотропными препаратами в течение 1 мес., рекомендована консультация психиатра. После завершения курса терапии ноотропными препаратами и отсутствия эффекта пациентка обратилась к психиатру. Врач-психиатр диагностировал «Паническое расстройство», назначил терапию антидепрессантом сертралином и анксиолитиком гидроксизин. Пациентка принимала назначенную терапию в течение 5 нед., уменьшилась плаксивость и тревожность, стали реже приступы тревоги, сердцебиения и нехватки воздуха,

но повысился аппетит, масса тела увеличилась на 6 кг, снизилось либидо, наблюдалась аноргазмия, терапия не улучшила течение головных болей. Пациентка прекратила терапию самостоятельно, состояние стало таким же, как до приема психофармакотерапии. Присоединились эпизоды диффузных ноющих болей в теле.

На амбулаторном приеме в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова были выяснены важные для диагностики детали клинической картины головной боли. По клинической картине головные боли соответствовали приступам мигрени и головной боли напряжения. Во время беременности у пациентки не было головных болей и приступов тревоги, однако во время беременности возникала угроза прерывания беременности и пациентка находилась на лечении в отделении патологии беременности.

В неврологическом статусе пациентки не выявлено очаговой симптоматики. При нейроортопедическом обследовании обнаружено напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц, преимущественно слева. При нейропсихологическом исследовании не обнаружено когнитивных нарушений, выявлены симптомы тревоги (10 баллов) и депрессии (8 баллов) по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Учитывая относительно недавнюю беременность пациентки, кормление грудью в течение 6 мес., соблюдение диеты (из-за повышения массы тела на фоне приема антидепрессанта), наличие симптомов утомляемости, раздражительности, плаксивости, пациентке был назначен общий анализ крови, биохимический анализ крови, включая исследование содержания С-реактивного белка, железа, магния, кальция, витаминов B9, B12, D. Результаты исследования показали снижение магния до 0,64 ммоль/л (в норме содержание магния в сыворотке крови 0,75–1,15 ммоль/л) [12]. Другие показатели были в пределах нормы.

На основании жалоб, истории заболевания, диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [13], данных осмотра и инструментальных методов исследования, консультации психиатра был поставлен клинический диагноз «Эпизодическая мигрень. Эпизодическая головная боль напряжения. Перикраниальный миофасциальный синдром. Паническое расстройство. Гипомагниемия».

Пациентка сообщила о нежелании принимать психофармакотерапию, выразила просьбу о назначении других альтернативных методов лечения. На основании клинического диагноза, рекомендаций ведения пациентов с мигренью [14], головной болью напряжения [15] и паническим расстройством [16], предшествующего опыта лечения пациентки, особенностей психологического состояния пациентки и ее пожеланий по терапии была составлена междисциплинарная программа лечения, включающая участие невролога, эндокринолога, психолога и следующие методы:

- 1) образовательную беседу с пациенткой о причинах и методах лечения ее заболевания;
- 2) контроль за количеством принимаемых обезболивающих препаратов;

- 3) использование триптанов для купирования приступов мигрени;
- 4) составление плана сбалансированного питания пациентки совместно с диетологом-эндокринологом;
- 5) прием препарата Магне В6 в течение 1 мес. с последующим контролем концентрации магния в сыворотке крови через 1 мес. приема препарата;
- 6) когнитивно-поведенческую терапию;
- 7) упражнения по релаксации, майндфулнесс, ежедневные пешие прогулки.

В ходе образовательной беседы пациентке были объяснены причины головной боли, представлена информация о типах головной боли, о терапии для купирования и профилактики головной боли.

В процессе обследования пациентки была обнаружена гипомагниемия, которая расценивалась как умеренная недостаточность магния и требовала лекарственной коррекции. Пациентке была объяснена возможная роль гипомагниемии в ухудшении течения головных болей, эмоционального состояния, развитии раздражительности, плаксивости, утомляемости [17]. Был назначен препарат Магне В6 в форме таблеток для перорального приема. В одной таблетке Магне В6 содержится магния лактата дигидрат 470 мг и пиридоксина гидрохлорид 5 мг [18]. Препарат Магне В6 был назначен пациентке в дозе по две таблетки 3 раза в день во время приема пищи. Курс приема препарата был рассчитан на 1 мес. с контролем содержания магния в сыворотке крови, с отменой препарата при достижении нормального уровня магния. Совместно с диетологом-эндокринологом разработан план питания с достаточным содержанием белков, жиров, углеводов и микроэлементов.

Учитывая нежелание пациентки принимать психотропные средства, неудовлетворительный опыт пациентки в применении психофармакотерапии, наличие невротического расстройства и головных болей, пациентке был предложен психологический метод лечения – когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Она имеет высокую доказанную эффективность в лечении невротических расстройств и головных болей. КПТ проводилась в форме индивидуальных сессий в амбулаторных условиях с частотой 1 раз в неделю в течение 6 мес. Пациентке были показаны упражнения по релаксации, по майндфулнесс (терапия осознанности, или светская медитация). Упражнения по релаксации и майндфулнесс эффективны в лечении головной боли напряжения, мигрени, панического расстройства [14, 15, 19, 20]. Данные методы способствуют снижению эмоционального и физического напряжения, повышению концентрации внимания за счет уменьшения количества беспокоящих мыслей.

Через 1 мес. приема препарата Магне В6 концентрация магния в крови достигла нормальных значений (0,85 ммоль/л), терапия была завершена. Положительная динамика состояния наблюдалась уже в первый месяц лечения. У пациентки улучшилось эмоциональное состояние, повысилась активность. Через 3 мес. лечения у пациентки уменьшилась частота головной боли до 5 раз в месяц, наблюдалась одна паническая атака за месяц. Через

6 мес. лечения у пациентки наблюдалось только 3 дня с головной болью. Панических атак не наблюдалось. У пациентки нормализовалось эмоциональное состояние, значительно улучшились отношения с близкими людьми, в частности с мужем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай иллюстрирует распространенную в РФ неправильную тактику ведения пациентов с головной болью [4, 21, 22]. Был поставлен ошибочный диагноз и назначено неадекватное лечение: ноотропные препараты, физиотерапия, массаж. Перечисленные методы неэффективны в лечении мигрени [14, 15], но часто назначаются пациентам с головной болью в отечественной практике [4, 21, 22]. В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова было проведено междисциплинарное лечение, которое включало современные эффективные методы и позволило достичь значимого улучшения состояния пациентки. Основа профилактического лечения головной боли у пациентки Н. – это коррекция образа жизни, нормализация сна, улучшение эмоционального состояния, уменьшение влияния или избегание провоцирующих факторов. С помощью КПТ удалось выявить и изменить неправильные представления пациентки о причинах и прогнозе заболевания, провести психологическую работу с факторами, лежащими в основе симптомов тревоги и депрессии, совместно с пациенткой разработать и активно применять в повседневной жизни пациентки новые адаптивные формы поведения в отношении головной боли, панических атак, взаимоотношений с членами семьи. Особенностью данного клинического случая является выявление недостатка магния, которое было подтверждено лабораторно по результатам анализа крови. Дефицит магния клинически чаще всего проявляется такими симптомами, как утомляемость, раздражительность, эмоциональная лабильность, онемение в конечностях, спазмы в ногах, нарушение сна. Также дефицит магния снижает толерантность к стрессовым событиям, провоцирует учащение имеющихся у пациентов головных болей (мигрени, головной боли напряжения), депрессии, невротических расстройств. Перечисленные факты наблюдались и у пациентки Н. Рассмотрим значение магния в организме и роль дефицита магния в развитии патологических состояний более подробно.

Дефицит магния, стресс и ассоциированные патологические состояния

Магний – это макроэлемент, который не синтезируется в организме, поступает вместе с пищей, а также биологически активными добавками или лекарственными препаратами, содержащими магний. Магний участвует в регуляции деятельности нервной системы, нервно-мышечной передаче, сердечной деятельности, регуляции сосудистого тонуса, свертывании крови и метаболизме костной ткани [23]. У взрослых потребность в магнии составляет от 310 до 420 мг/сут (5 мг на 1 кг веса). В желу-

дочно-кишечном тракте всасывается 30–40% потребляемого магния. На всасывание магния влияет содержание кальция и витамина D [24]. В современных условиях жизни человек потребляет с пищей недостаточное количество магния, примерно в два раза меньше суточной нормы. Недостаточное поступление магния с пищей связано с тем, что в рационе питания современного человека уменьшилось потребление овощей и фруктов, а в самой пище снизилось содержание магния из-за особенностей ведения сельского хозяйства и технологической обработки, консервирования продуктов [25–27]. Дефицит магния часто встречается среди женщин репродуктивного возраста, страдающих предменструальным синдромом, принимающих гормональные контрацептивы, и среди беременных женщин [6, 10, 11]. Среди женщин, принимающих оральные контрацептивы, дефицит магния встречается в 67% случаях [7]. Уровень магния в сыворотке крови может меняться и не всегда отражает реальное содержание магния в организме. Так, уровень магния в сыворотке крови может сохраняться в пределах нормальных значений даже при снижении общего количества магния в организме на 80% [6]. Дефицит магния может приводить к нарушению менструального цикла, невынашиванию беременности [11]. При наличии наследственной предрасположенности к определенным заболеваниям дефицит магния может провоцировать их развитие или ухудшать течение уже имеющихся заболеваний. К заболеваниям, ассоциированным с дефицитом магния, относят гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, резистентность к инсулину, болезнь Альцгеймера, остеопороз, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, фибромиалгию, частые приступы мигрени [5]. Обсуждается роль дефицита магния как фактора, провоцирующего развитие или ухудшающего течение психических заболеваний (депрессии, тревожных расстройств) [28]. Вероятно, коррекция дефицита магния имеет значение не только для текущего заболевания пациента, но и для возможного снижения риска развития определенной патологии в дальнейшем.

С одной стороны, дефицит магния может снижать способности человека преодолевать стрессовые ситуации и провоцировать развитие патологических состояний. С другой стороны, сам стресс и развитие связанных с ним заболеваний могут приводить к снижению содержания магния в организме [5]. Таким образом, может формироваться порочный круг: стресс и развитие заболеваний – дефицит магния – стресс и развитие заболеваний. В анамнезе пациентки Н. была угроза прерывания беременности, ряд стрессовых событий, связанных с рождением ребенка, изменением образа жизни, болезненным состоянием ребенка, ссорами с мужем. Поэтому дефицит магния мог развиваться у пациентки Н. во время беременности и сохраняться после родов. Клинически у пациентки наблюдались симптомы, характерные для недостатка магния в организме: тревожность, раздражительность, утомляемость, плаксивость, учащение головных болей [17].

Методы диагностики дефицита магния

При диагностике дефицита магния важно знать ряд особенностей, касающихся распределения магния в организме. В организме магний распределен следующим образом: 19% магния находится в мягких тканях, 27% – в мышцах, 53% – в костях, 0,8% – в крови (в сыворотке крови – 0,3%, в эритроцитах – 0,5%). Нормальная концентрация магния в сыворотке крови 0,75–1,15 ммоль/л. При уменьшении содержания магния в организме происходит его высвобождение из костей и других тканей. Поэтому клинические симптомы дефицита магния могут появляться еще до снижения концентрации магния в сыворотке крови [29]. Патологическое состояние, связанное с дефицитом магния, не имеет специфических, патогномоничных симптомов. Наиболее распространенные симптомы, связанные с дефицитом, – это слабость, быстрая утомляемость, тревожность, раздражительность, эмоциональная лабильность, нарушения сна, онемения и покалывания в конечностях, спазмы в мышцах [30].

К информативным методам диагностики дефицита магния относят определение общего уровня магния в эритроцитах и магниевый тест Торена, в котором исследуется содержание магния в моче после внутривенного введения 360–480 мг сульфата магния [24]. Ввиду отсутствия стандартизированных лабораторных тестов на содержание магния в организме в клинических исследованиях и в практике применяются специальные анкеты и опросники для выявления недостатка магния в организме: Национальный опросник по вопросам здоровья и питания, Опросник на дефицит магния (Magnesium Deficiency Questionnaire) [31, 32].

Терапия дефицита магния

Установленный дефицит магния по результатам анализа крови – это показание к назначению препарата, содержащего магний [6, 18]. Выделяют соединения магния в форме неорганических или органических солей. Биодоступность органических солей магния выше, чем неорганических. Так, биодоступность магния сульфата составляет 4,7%, а биодоступность магния лактата – 38% [33]. Выяснено, что витамин B6 улучшает всасывание магния в желудочно-кишечном тракте и проникновение магния внутрь клетки, способствует более быстрому накоплению ионов магния в тканях [34]. В российской медицинской практике широко применяется препарат Магне В6, в состав которого входит органическая соль магния (магния лактат) и витамин B6 [18, 35]. Препарат Магне В6 был назначен пациентке Н. курсом на 1 мес., отмечена нормализация уровня магния в сыворотке крови и улучшение самочувствия.

Эффективность и безопасность лечения пациентов с дефицитом магния с помощью препаратов, содержащих магний и витамин B6, были продемонстрированы в российских исследованиях [7, 11, 18, 36]. В крупном исследовании MAGYN2 принимало участие 238 акушеров-гинекологов поликлинического звена и 11424 женщины с жалобами, характерными для дефицита магния. У 47,7% пациенток, принимающих оральные контрацептивы, был

выявлен дефицит магния. В течение 4 нед. пациентки получали терапию комбинацией магния и витамина B6. По завершении лечения уровень магния в крови увеличился с $0,67 \pm 0,09$ до $0,80 \pm 0,25$ ммоль/л, улучшилось физическое и психологическое состояние пациенток. Авторы отметили хорошую переносимость терапии.

Недостаток магния в организме – это фактор, роль которого при мигрени обсуждается [37–39]. Среди пациентов с мигренью, особенно с менструальной мигренью, и кластерной головной болью часто обнаруживаются те, кто страдает дефицитом магния [5]. Авторы плацебо-контролируемого исследования показали, что в группе пациентов, получающих магний в течение 4 нед., частота приступов мигрени в месяц уменьшилась на 41,6%, а в группе плацебо – только на 15,8% ($p < 0,05$) [40].

Алгоритмы лечения дефицита магния продолжают обсуждаться. Для лечения дефицита магния обычно назначают препарат, содержащий органическую соль магния, в суточной дозе, соответствующей 100 мг содержания двухвалентного магния. Суточную дозу разделяют на 2–3 приема [24]. Продолжительность терапии обычно составляет 1 мес., при нормализации уровня магния в крови препарат отменяют.

Таким образом, дефицит магния распространен среди женщин репродуктивного возраста, проявляется неспецифическими симптомами (утомляемость, тревожность, раздражительность, онемения в конечностях, нарушение сна и др.) и ассоциирован с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, мигрень, остеопороз, депрессия, невротические расстройства. Стресс может снижать уровень магния в организме, что, в свою очередь, снижает толерантность к стрессовым ситуациям. Дефицит магния диагностируется на основании клинической картины, лабораторных методов исследования, а также дополнительных методов – специальных опросников и анкет. Установленный дефицит магния – показание к назначению препарата, содержащего магний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай пациентки с невротическим расстройством, головной болью и дефицитом магния демонстрирует эффективность междисциплинарного подхода, включающего образовательную беседу, адекватную терапию для купирования головной боли, терапию препаратом Магне В6 и психологические методы (КПТ, упражнения по релаксации и майндфулнесс). Представленный подход, воздействующий на основные звенья патогенеза болезненного состояния, позволил достичь существенного снижения частоты приступов мигрени и головной боли напряжения, добиться регресса панических атак, нормализовать эмоциональное состояние и модифицировать образ жизни.



Поступила / Received 16.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2021
Принята в печать / Accepted 11.02.2021

- Парфенов В.А., Головачева В.А. *Хроническая боль и ее лечение в неврологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с.
- Осипова В.В., Табеева Г.Р. *Первичные головные боли*. М.: ПАГРИ-Принт; 2007. 60 с.
- Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. *Мигрень*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с.
- Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В., Смулевич А.Б., Андрищенко А.В., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4–9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9.
- Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199–8226. doi: 10.3390/nu7095388.
- Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(2):6–14. Режим доступа: https://gynecologysu/jour/article/view/137?locale=ru_RU.
- Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария Н.А., Хамани Н.М., Бицадзе В.О., Дадак К. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(1):36–48. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.
- Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты национального совещания. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):6–10. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794636/>.
- Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res*. 2001;14(4):283–290. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794636/>.
- Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Mirghafourvand M., Frogly L., Javdzadeh Y., Razmarai N. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives: A randomized controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(5):361–371. doi: 10.3109/13625187.2015.1010115.
- Назаренко Е.Г. Магний и женская репродуктивная система. *Медицинский совет*. 2019;7(7):119–125. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-119-125.
- Ismail Y., Ismail A.A., Ismail A.A.A. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(3):325–327. doi: 10.1515/CCLM.2010.077.
- 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.
- Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Парфенов В.А., Екушева Е.В., Азимова Ю.Э. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.
- Bendtsen L., Evers S., Linde M., Mitsikostas D.D., Sandrini G., Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
- Mangolini V.I., Andrade L.H., Lotufo-Neto F., Wang Y.P. Treatment of anxiety disorders in clinical practice: a critical overview of recent systematic evidence. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e1316. doi: 10.6061/clinics/2019/e1316.
- Ismail A.A.A., Ismail Y., Ismail A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM*. 2018;111(11):759–763. doi: 10.1093/qjmed/hcx186.
- Акарачкова Е.С. Оценка эффективности применения Магне В6 у пациентов с клиническими проявлениями стресса. *Трудный пациент*. 2008;6(2–3):43–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-primeneniya-magne-v6-u-patsientov-s-klinicheskimi-proyavleniyami-stressa>.
- Simkin D.R., Black N.B. Meditation and mindfulness in clinical practice. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014;23(3):487–534. doi: 10.1016/j.chc.2014.03.002.
- Omid A., Zargar F. Effect of mindfulness-based stress reduction on pain severity and mindful awareness in patients with tension headache: a randomized controlled clinical trial. *Nurs Midwifery Stud*. 2014;3(3):e21136. doi: 10.17795/nmsjournal21136.
- Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Тарасова С.А., Амелин А.В., Куцемелов И.В. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-golovnyh-boley-v-rossii-i-stranah-postsovetovskogo-prostranstva-sostoyaniye-problemy-i-puti-ee-resheniya>.
- Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19–26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26.
- Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(4):545–553. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-4-258-261.
- Дикке Г.Б. Элементарная метаболизм и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмией в период беременности. *Медицинский совет*. 2020;3(3):10–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16.
- Robertson A., Tirado C., Lobstein T., Jermini M., Knai C., Jensen J.H. et al. (ред.). *Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий*. Режим доступа: <https://euro.who.int/ru/publications/abstracts/food-and-health-in-europe-a-new-basis-for-action>.
- Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J*. 2016;4(2):83–91. doi: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
- Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
- Botturi A., Ciappolino V., Delvecchio G., Boscutti A., Viscardi B., Brambilla P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1661. doi: 10.3390/nu12061661.
- Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A. et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr*. 2016;7(6):977–993. doi: 10.3945/an.116.012765.
- Gums J.G. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(15):1569–1576. doi: 10.1093/ajhp/61.15.1569.
- Orlova S., Dikke G., Pickering G., Konchits S., Starostin K., Beva A. Magnesium Deficiency Questionnaire: A New Non-Invasive Magnesium Deficiency Screening Tool Developed Using Real-World Data from Four Observational Studies. *Nutrients*. 2020;12(7):2062. doi: 10.3390/nu12072062.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобова Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;11(5):25–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18759378>.
- Барсук А.Л. Биодоступность оксида и других соединений магния при пероральном приеме (обзор). *РМЖ*. 2014;2(134). Режим доступа: https://rmj.ru/articles/obshchie-statii/Biodostupnost_oksida_i_drugih_soedineniy_magniya_pri_peroralnom_prieme_obzor/.
- Спасов А.А., Петров В.И., Иежица И.Н., Кравченко М.С., Харитонов М.В., Озеров А.А. Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомagneмией. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;2(2):29–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14307643>.
- Акарачкова Е.С. Применение Магне В6 в терапевтической практике. *Трудный пациент*. 2007;5(5):48–56. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-magne-v6-v-terapii-patsientov>.
- Хашукова А.З., Агаева З.А., Агаева М.И., Сухова Т.Н., Мосешвили Г.Г., Нурбекова Ж.К. Роль магния в терапии симптомов климактерического синдрома. *Медицинский совет*. 2018;21(1):162–166. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-162-166.
- Mauskop A., Altura B.T., Cracco R.Q., Altura B.M. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache*. 1996;36(3):154–160. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3603154.x.
- Mauskop A., Altura B.T., Cracco R.Q., Altura B.M. Intravenous magnesium sulfate relieves cluster headaches in patients with low serum ionized magnesium levels. *Headache*. 1995;35(10):597–600. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510597.x.
- Peikert A., Wilimzig C., Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257–263. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x.
- Gaul C., Diener H.C., Danesch U. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*. 2015;16:516. doi: 10.1186/s10194-015-0516-6.

References

- Parfenov V.A., Golovacheva V.A. *Chronic pain and its treatment in neurology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p. (In Russ.).
- Osipova V.V., Tabeeva G.R. *Primary headaches*. Moscow: PAGRI-Print; 2007. 60 p. (In Russ.).
- Tabeeva G.R., Yakhno N.N. *Migraine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 624 p. (In Russ.).
- Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R., Osipova V.V., Smulevich A.B., Andryushchenko A.V., Golovacheva A.A. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):4–9. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2017117214-9.
- Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199–8226. doi: 10.3390/nu7095388.
- Dađak K. Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013;7(2):6–14. (In Russ.) Available at: https://gynecologysu/jour/article/view/137?locale=ru_RU.
- Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsariya N.A., Khamani N.M., Bitsadze V.O., Dađak K. Hormonal Contraception and Magnesium Deficiency: a subanalysis of the MAGYN Study. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017;11(1):36–48. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.

8. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты национального совещания. *Akuserstvo, ginekologiya i reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):6–10. (In Russ.) Available at: https://gynecology.su/jour/article/view/76?locale=ru_RU.
9. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res*. 2001;14(4):283–290. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794636/>.
10. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Mirghafourvand M., Frogly L., Javdzadeh Y., Razmaraii N. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives: A randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(5):361–371. doi: 10.3109/13625187.2015.1010115.
11. Nazarenko E.G. Magnesium and female reproductive system. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;7(7):119–125. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-119-125.
12. Ismail Y., Ismail A.A., Ismail A.A.A. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(3):323–327. doi: 10.1515/CCLM.2010.077.
13. 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.
14. Filatova E.G., Osipova V.V., Tabeeva G.R., Parfenov V.A., Ekusheva E.V., Azimova Yu.E. et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.
15. Bendtsen L., Evers S., Linde M., Mitsikostas D.D., Sandrini G., Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
16. Mangolini V.I., Andrade L.H., Lotufo-Neto F., Wang Y.P. Treatment of anxiety disorders in clinical practice: a critical overview of recent systematic evidence. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e1316. doi: 10.6061/clinics/2019/e1316.
17. Ismail A.A.A., Ismail Y., Ismail A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM*. 2018;111(11):759–763. doi: 10.1093/qjmed/hcx186.
18. Akarachkova E.S. Evaluation of the effectiveness of Magne B6 administration in patients with clinical manifestations of stress. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2008;6(2–3):43–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16898174>.
19. Simkin D.R., Black N.B. Meditation and mindfulness in clinical practice. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014;23(3):487–534. doi: 10.1016/j.chc.2014.03.002.
20. Omid A., Zargar F. Effect of mindfulness-based stress reduction on pain severity and mindful awareness in patients with tension headache: a randomized controlled clinical trial. *Nurs Midwifery Stud*. 2014;3(3):e21136. doi: 10.17795/nmsjournal21136.
21. Osipova V.V., Azimova Yu.E., Tabeeva G.R., Tarasova S.A., Amelin A.V., Kutsemelov I.V. et al. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annali klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. (2012;6(2):16–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-golovnyh-boley-v-rossii-i-stranah-postsovet-skogo-prostranstva-sostoyaniye-problemy-i-puti-ee-resheniya>.
22. Lebedeva E.R., Kobzeva N.R., Gilev D.V., Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):19–26. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26.
23. Trisvetova E.L. Magnesium in Clinical Practice. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(4):545–553. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-4-258-261.
24. Dikke G.B. Elementary metabolomics and affordable tools for screening, diagnosis and treating hypomagnesemia in pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;3(10):10–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16.
25. Robertson A., Tirado C., Lobstein T., Jermini M., Knai C., Jensen J.H. et al. (eds.). *Food and Health in Europe: a new basis for action*. Available at: <https://euro.who.int/ru/publications/abstracts/food-and-health-in-europe-a-new-basis-for-action>.
26. Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J*. 2016;4(2):83–91. doi: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
27. Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
28. Botturi A., Ciappolino V., Delvecchio G., Boscutti A., Viscardi B., Brambilla P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1661. doi: 10.3390/nu12061661.
29. Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A. et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr*. 2016;7(6):977–993. doi: 10.3945/an.116.012765.
30. Gums J.G. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(15):1569–1576. doi: 10.1093/ajhp/61.15.1569.
31. Orlova S., Dikke G., Pickering G., Konchits S., Starostin K., Beva A. Magnesium Deficiency Questionnaire: A New Non-Invasive Magnesium Deficiency Screening Tool Developed Using Real-World Data from Four Observational Studies. *Nutrients*. 2020;12(7):2062. doi: 10.3390/nu12072062.
32. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Dzhobava E.M. Prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;11(5):25–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18759378>.
33. Barsuk A.L. Bioavailability of oxide and other magnesium compounds in oral administration (review). *RMZh = RMJ*. 2014;(2):134. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/obshchie-stat/Biodostupnosty_oksida_i_druyih_soedineniy_mag_niya_pri_peralornom_prieme_obzor/.
34. Spasov A.A., Petrov V.I., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., Kharitonova M.V., Ozerov A.A. Comparative study of magnesium salts bioavailability in rats fed a magnesium-deficient diet. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(2):29–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14307643>.
35. Akarachkova E.S. Application of Magne B6 in therapeutic practice. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2007;5(5):48–56. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-magne-v6-v-terapevticheskoy-praktike>.
36. Khashukoeva A.Z., Agaeva Z.A., Agaeva M.I., Sukhova T.N., Moseshvili G.G., Nurbekova Z.K. The role of magnesium in the treatment of symptoms climacteric syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(21):162–166. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-162-166.
37. Mauskop A., Altura B.T., Cracco R.Q., Altura B.M. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache*. 1996;36(3):154–160. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3603154.x.
38. Mauskop A., Altura B.T., Cracco R.Q., Altura B.M. Intravenous magnesium sulfate relieves cluster headaches in patients with low serum ionized magnesium levels. *Headache*. 1995;35(10):597–600. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510597.x.
39. Peikert A., Wilimzig C., Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257–263. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x.
40. Gaul C., Diener H.C., Danesch U. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*. 2015;16:516. doi: 10.1186/s10194-015-0516-6.

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

Табеева Поэль Рафкатовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

Gyuzyal R. Tabeeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Цереброваскулярное заболевание у больного сенильного возраста (клиническое наблюдение)

М.А. Чердак^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9054-0881, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Э.А. Мхитарян^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2597-981X

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

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

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение коморбидного больного старческого возраста, обратившегося с жалобами, типичными для хронического цереброваскулярного заболевания. Внимательный анализ клинической картины и тщательная оценка состояния больного, включая исследование когнитивных и некогнитивных нервно-психических функций, позволили выявить характерные синдромы цереброваскулярного заболевания, которое дополнительно было подтверждено данными магнитно-резонансной томографии. Схема терапии больного была оптимизирована с акцентом на клинически и патогенетически оправданные методы и проведением курсовой терапии с ориентиром на ведущие клинические синдромы. Наблюдение в динамике показало, что проводимое лечение сопровождалось значительными положительными эффектами, в т. ч. как со стороны когнитивной сферы, так и психоэмоционального статуса. В статье обсуждаются вопросы эпидемиологии цереброваскулярных заболеваний, их связи с другими гериатрическими синдромами у лиц пожилого и старческого возраста. Обсуждаются основные проблемы, связанные с терапией цереброваскулярных заболеваний у пожилых пациентов, и способы их устранения.

Ключевые слова: пожилой пациент, цереброваскулярное заболевание, когнитивные нарушения, эмоционально-аффективные нарушения, патогенетическая терапия, старение

Для цитирования: Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Цереброваскулярное заболевание у больного сенильного возраста (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2021;(2):103–110. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-103-110.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cerebrovascular disease in senile patient (clinical case)

Maria A. Cherdak^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9054-0881, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Elen A. Mkhitarian^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2597-981X

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

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

Abstract

The article presents a clinical observation of a comorbid elderly patient with complaints typical for chronic cerebrovascular disease. A careful analysis of the clinical picture and a thorough assessment of the patient's condition, including testing of cognitive and non-cognitive neuropsychiatric functions, made it possible to identify characteristic syndromes of cerebrovascular disease, which was additionally confirmed by the magnetic resonance imaging. The patient's therapy regimen was optimized with an emphasis on clinically and pathogenetically justified methods taking into account the main clinical syndromes. Patient's follow-up assessment has shown that the treatment was accompanied by significant positive dynamic, in both cognitive and emotional signs and symptoms. The article discusses the epidemiology of cerebrovascular diseases, their relationship with other geriatric syndromes in elderly and senile people. The main problems associated with the therapy of cerebrovascular diseases in elderly patients and the ways to eliminate them are discussed.

Key words: elderly patient, cerebrovascular disease, cognitive impairment, emotional-affective disorders, pathogenetic therapy, aging

For citation: Cherdak M.A., Mkhitarian E.A. Cerebrovascular disease in senile patient (clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):103–110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-103-110.

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

ВВЕДЕНИЕ

Процесс старения неразрывно связан с разнообразными биологическими изменениями, важнейшим среди которых является «сосудистое старение», представленное патологией как крупных, так и мелких сосудов. Неизбежные изменения стенки сосудов в виде нарастания ее жесткости (ригидности) в ряде ситуаций могут патологически ускоряться рядом неблагоприятных факторов, среди которых артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия, ожирение, курение, наследственные заболевания [1]. Обусловленные сосудистым старением заболевания крайне разнообразны и остаются ведущей причиной смертности среди лиц пожилого возраста. Головной мозг является одним из главных органов-мишеней для сосудистых факторов риска. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) представляют собой спектр острых и хронических состояний, сопровождающихся как истинно неврологическими, так и разнообразными нервно-психическими синдромами, приводящими к прогрессирующей инвалидизации и потере автономности за счет нарастания как двигательных, так и когнитивных нарушений. Последние стали ядром концепции «сосудистого когнитивного расстройства» [2]. Данное понятие охватывает пациентов с когнитивной дисфункцией, вторичной по отношению к различным ЦВЗ, как достигающей степени сосудистой деменции, так и недементной выраженности. Результаты эпидемиологических исследований с анализом этиологической принадлежности недементных когнитивных нарушений у пожилых пациентов показывают, что у двух из трех пациентов когнитивная дисфункция является следствием дисциркуляторной энцефалопатии, т.е. хронической цереброваскулярной недостаточности [3].

Показано, что сосудистые факторы риска связаны не только с развитием сосудистой деменции, но и играют роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, например болезни Альцгеймера, являющейся ведущей причиной деменции у пожилых [4]. В то же время у многих пациентов деменция является смешанной, что указывает на важный вклад в формирование указанного патологического состояния и нарастание его тяжести цереброваскулярной дисфункции [5]. В Российской Федерации существует проблема гипердиагностики ЦВЗ, что выражается в существенных различиях в показателях смертности от ЦВЗ при сравнении со странами Запада [6] и указывает на необходимость совершенствования подходов к дифференциальной диагностике заболеваний центральной нервной системы у лиц пожилого возраста.

В основе клинических проявлений хронических ЦВЗ лежат разнообразные морфологические изменения, отражающие поражение преимущественно мелких сосудов глубоких отделов больших полушарий, ствола мозга и области подкорковых ганглиев с формированием зон подострой ишемии, неполных инфарктов, диспепсических микрокровоизлияний, глиоза [7, 8]. Указанные изменения приводят к постепенному разобщению коры

лобных долей головного мозга от подкорковых центров с дезинтеграцией нейронных сетей и развитием спектра клинических проявлений в виде сочетания двигательных, эмоциональных, поведенческих и когнитивных симптомов.

Особое значение ЦВЗ приобретают среди лиц старшей возрастной группы, для которых характерны полиморбидность и ассоциированная с этим полипрагмазия [9]. Указанные факторы сами по себе оказывают крайне негативное влияние на выраженность церебральной дисфункции любой этиологии. Многие возраст-ассоциированные заболевания имеют общие патогенетические звенья и требуют комплексного подхода при ведении пациента. Кроме того, необходимо помнить о том, что об эффективности терапии свидетельствует улучшение качества жизни больного, что требует тщательного выявления ведущих проблем и предварительного определения терапевтических мишеней и желаемых целей лечения.

Хорошей иллюстрацией такого подхода служит представленный далее клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Х. 83 лет, мужчина с высшим экономическим образованием, на пенсии в течение 10 лет. Обратился за консультацией невролога в сопровождении родственников с жалобами на снижение памяти на текущие события, нарушение походки. Со слов дочери, помимо указанных жалоб, обращало на себя внимание изменение эмоционального состояния в виде повышенной раздражительности, тревожности, с частыми переживаниями из-за несущественных проблем, упрямство, нежелание идти на компромиссы, а в последнее время, кроме того, сниженный фон настроения, потеря интереса к прежним увлечениям (занятия в мастерской, рыбалка). Анализ динамики жалоб показал, что нарушения памяти, имеющие характер ситуационной забывчивости, не оказывающей существенного влияния на повседневную жизнь пациента, отмечаются около 4 лет, им сопутствовало изменение эмоционального фона. Изменение походки, вынудившее больного пользоваться тростью в виду страха падений (сами падения больной отрицал), появилось около 2 лет. Из анамнеза известно, что более 20 лет пациент страдает артериальной гипертензией без ее адекватной коррекции. Изменения уровня артериального давления (АД) субъективно не замечал, длительное время препараты принимал нерегулярно, контроля за уровнем АД не осуществлял. Периодически принимал кандесартан в дозе 8 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут. Из других заболеваний у пациента отмечался распространенный атеросклероз, хроническая ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, что двумя годами ранее потребовало выполнения стентирования трех коронарных артерий. Наследственность пациента была отягощена по артериальной гипертензии, которой страдали мать и отец больного; отец умер в возрасте

63 лет от инсульта, у матери отмечался инфаркт миокарда. Нарушения памяти в роду пациент отрицал.

Объективный осмотр пациента показал умеренную артериальную гипертензию (165/90 мм рт. ст.) и признаки расширения перкуторных границ сердца влево, приглушенность его тонов, при отсутствии клинических признаков изменения сердечного ритма (пульс ритмичный, с частотой 72 в минуту) или признаков сердечной недостаточности в виде одышки или периферических отеков.

В неврологическом статусе определялись признаки легкого псевдобульбарного синдрома в виде дизартрофонии, подбородочного рефлекса, выраженных рефлексов орального автоматизма. Изменения силы мышц конечностей не отмечалось, при оценке тонуса мышц присутствовали элементы противодержания, глубокие сухожильные рефлексы были высокими, симметричными, с расширением рефлексогенных зон. Четких нарушений со стороны как поверхностной, так и глубокой чувствительности не определялось. В позе Ромберга отмечалось пошатывание без четкой латерализации. Походка была шаркающей, несколько неустойчивой, на расширенной базе, при этом неустойчивость в большей степени проявлялась в начале ходьбы и при смене двигательного паттерна (например, при поворотах). Тазовые функции больной контролировал, однако сообщал об учащении мочеиспускания, появлении внезапных позывов на мочеиспускание.

С учетом ведущих жалоб на ухудшение памяти больному было выполнено расширенное нейропсихологическое тестирование, во время которого пациент находился в ясном сознании, был контактен, однако обнаружи-

вал некоторое снижение критики к своему состоянию и чувства дистанции, эмоциональную лабильность и повышенную возбудимость. Пациент был правильно ориентирован в месте, времени и собственной личности. На первое место при обследовании выходили дизрегуляторно-нейродинамические нарушения в виде легкого снижения темпа психических процессов, с повышенной вязкостью мышления, снижением способности к обобщению, затруднением счетных операций; снижением речевой активности в тестах на латеральные и категориальные ассоциации; трудности удержания команды и переключения между отдельными заданиями со вторичными изменениями динамического праксиса (упрощение двигательной программы и персеверации в пробе «кулак – ребро – ладонь»), конструктивного праксиса (рис. 1а, 2а), нарушения зрительного гнозиса в виде фрагментарности восприятия. Исследование памяти выявило ее модально-неспецифические нарушения в виде повышенной тормозимости следа памяти интерференцией (на всех уровнях семантической организации). Обращала на себя внимание высокая эффективность стратегии запоминания и подсказок, которые устраняли дисмнестический дефект в тестах на отсроченное воспроизведение. Итоговые результаты формальной оценки когнитивного статуса пациента суммированы в *таблице*. Таким образом, оценка когнитивного статуса пациента показала наличие когнитивных нарушений, связанных с дисфункцией лобно-подкорковых отделов головного мозга. Степень когнитивных нарушений соответствовала умеренному когнитивному расстройству полифункционального неамнестического типа.

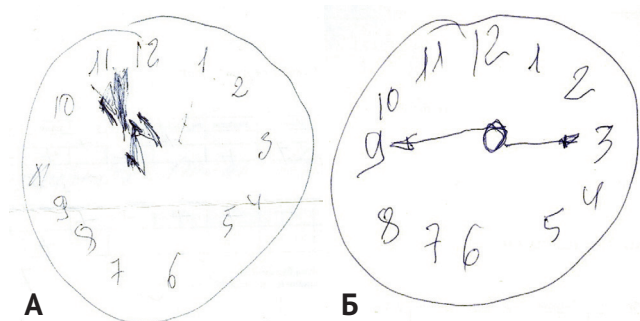
● **Таблица.** Результаты нейропсихологического обследования пациента X. при первичном осмотре и в динамике

● **Table.** Results of neuropsychological examination of patient X. at the initial examination and in dynamics

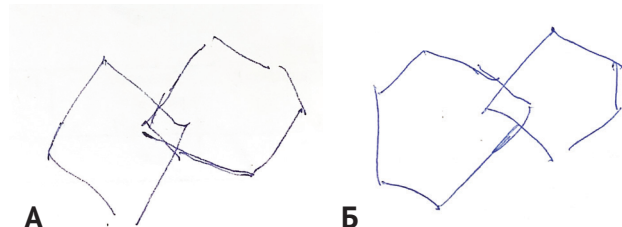
Тест	Первичная консультация	Осмотр в динамике через 2 мес.
MMSE – ориентировка (баллы)	10	10
MMSE – счет (баллы)	4	4
MMSE – память (баллы)	1	1
MMSE – фраза (баллы)	0	1
MMSE – рисунок (баллы)	0	1
MMSE – сумма баллов	25	27
Батарея тестов лобной дисфункции (баллы)	12	14
Тест рисования часов (баллы)	4	8
Тест «12 слов» (число слов при непосредственном воспроизведении, самостоятельно + с подсказками)	4 + 4	4 + 7
Тест «12 слов» (число слов при отсроченном воспроизведении, самостоятельно + с подсказками)	3 + 9	4 + 8
Тест латеральных ассоциаций (число слов за 1 мин)	6	11
Тест вербальных ассоциаций (число слов за 1 мин)	10	13

MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса (от англ. Mini mental state examination).

● **Рисунок 1.** Рисунок 1. Тест рисования часов пациента X. а) до лечения, б) – после 2 мес. терапии
● **Figure 1.** Patient X's clock-drawing test. а) before treatment, б) after 2 months of therapy



● **Рисунок 2.** Копирование пятиугольников пациента X. а) до лечения, б) после 2 мес. терапии
● **Figure 2.** Patient X. pentagon copying. а) before treatment, б) after 2 months of therapy



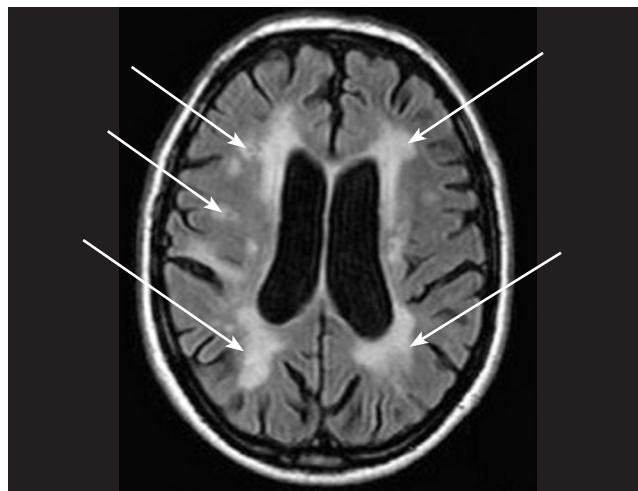
Дополнительно была выполнена объективизация психоэмоциональных нарушений при помощи гериатрической шкалы депрессии (7 баллов; норма <5), шкалы тревоги в гериатрии (4 балла; норма <3), что свидетельствовало о наличии клинически значимой, хоть и относительно легкой симптоматики тревожно-депрессивного характера.

По итогам завершения клинического обследования была выполнена лабораторная и инструментальная диагностика, включавшая анализы мочи и крови (с оценкой функции почек, печени, щитовидной железы, уровня электролитов, липидов крови, витамина B12, фолиевой кислоты), ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня липидов за счет фракции липопротеинов низкой плотности (3,9 ммоль/л). Нарушений со стороны показателей функции печени, почек, щитовидной железы, сахарного обмена, витаминов B12, фолиевой кислоты выявлено не было. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы подтвердило наличие признаков атеросклероза внутренних сонных артерий со стенозом правой внутренней сонной артерии до 35%, левой внутренней сонной артерии – до 25%; непрямолинейность хода позвоночных артерий с обеих сторон со стенозом позвоночных артерий до 15–20%. Данных за наличие гемодинамически значимых нарушений кровотока получено не было.

По данным нейровизуализационного обследования обнаруживались признаки выраженной лейкоэнцефало-

● **Рисунок 3.** МРТ головного мозга пациента X. Стрелками показаны очаги лейкоареоза

● **Figure 3.** MRI of the brain of patient X. The arrows show foci of leukoaraiosis



патии в виде как субкортикальных, так и перивентрикулярных сливных очагов лейкоареоза, расширения периваскулярных пространств и желудочковой системы с формированием умеренной заместительной внутренней гидроцефалии (рис. 3).

Таким образом, проведенное параклиническое обследование подтвердило наличие хронического ЦВЗ с развитием дисциркуляторной энцефалопатии на фоне длительной артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза с формированием двигательных, когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений. Учитывая это, больному была рекомендована комплексная терапия, включавшая как немедикаментозные методы, так и коррекцию проводимой лекарственной терапии. Немедикаментозная программа лечения подразумевала проведение регулярных физических упражнений с акцентом на тренировку равновесия и вестибулярных функций, когнитивного тренинга, достаточной двигательной, умственной и социальной активности. Пациенту была разъяснена важность регулярного мониторинга АД с ведением соответствующего дневника и необходимостью коррекции антигипертензивной терапии с достижением оптимального уровня АД, предупреждением эпизодов артериальной гипотонии. Учитывая сохраняющуюся гиперлипидемию, была рекомендована коррекция дозы аторвастатина с оценкой показателей липидного спектра в динамике, продолжение терапии ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг/сут. С учетом патогенеза выявленных синдромов, а также учитывая отсутствие синдрома деменции, назначение базисных противодементных средств было сочтено нецелесообразным. Пациенту был проведен курс нейрометаболической терапии, выбор которой основывался на профиле безопасности и сопутствующего действия на основные некогнитивные нервно-психические симптомы хронического цереброваскулярного заболевания (нарушения тревожно-депрессивного характера).

Общая продолжительность терапии составила 8 нед., после чего был выполнен осмотр пациента в динамике.

При повторном обследовании пациент отмечал существенное улучшение общего состояния в виде уменьшения выраженности забывчивости, ощущения неустойчивости при ходьбе. Со слов дочери, по мере проведения терапии выраженность эмоциональных нарушений также несколько снизилась, больной стал спокойнее реагировать на внешние изменения, реже повышает голос при общении с окружающими людьми, стал активнее по дому, вернулся к прежним увлечениям. Согласно предоставленному дневнику АД, на фоне начала регулярной антигипертензивной терапии достигнута стабилизация значений АД на уровне 130–140/80–85 мм. рт. ст. Результаты объективной оценки неврологического и нейропсихологического статуса показали наличие положительной динамики в виде уменьшения выраженности постуральных, а также дисрегуляторных и нейродинамических нарушений, эмоциональной лабильности, что подтверждалось данными соответствующих тестов (табл., рис. 1 (Б), 2 (Б)). Кроме того, о нормализации эмоционального статуса свидетельствовали данные гериатрической шкалы депрессии (3 балла) и шкалы тревоги в гериатрии (1 балл), что служило подтверждением субъективной оценки родственников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай позволяет рассмотреть особенности ведения лиц старшего возраста с энцефалопатией, обусловленной хронической цереброваскулярной недостаточностью. Несмотря на то что в популяции пациентов пожилого возраста в значительной части случаев когнитивные расстройства могут иметь смешанный, т.е. сосудистый и нейродегенеративный характер, тщательный анализ жалоб, анамнестических сведений, данных клинического и параклинического обследования позволил диагностировать у пациента Х. «чистое» недементное сосудистое когнитивное расстройство на фоне дисциркуляторной энцефалопатии 2-й стадии, причиной которой являлись артериальная гипертензия и системный атеросклероз. В 2014 г. рабочей группой VASCOG были предложены новые критерии диагностики сосудистых когнитивных расстройств, согласно которым данный диагноз требует присутствия обязательных клинических, невро-визуализационных признаков, а также исключения других заболеваний или состояний, способных объяснить имеющиеся нарушения [10]. Итак, в пользу ведущей роли ЦВЗ в развитии клинического состояния больного свидетельствовали типичные признаки разобщения коры лобных долей и подкорковых центров, отражающие диффузное поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга, представляющего собой патоморфологическую основу дисциркуляторной энцефалопатии. Клинические проявления «синдрома разобщения» представлены сочетанием типичных двигательных, когнитивных и эмоционально-аффективных про-

явлений, включая изменение тонуса мышц, рефлексов, псевдобульбарных и постуральных нарушений, изменение походки (в виде элементов апраксии ходьбы с увеличением базы шага, нарушением планирования и контроля процесса ходьбы, являющегося наиболее заметным при изменении двигательной программы), изменения, связанные с нарушением контроля эмоций и познавательной деятельности, что в полной мере было обнаружено при тщательном клиническом обследовании. Стоит подчеркнуть, что не двигательные, а именно нервно-психические нарушения являются «ядром» клинической картины. Зачастую симптомы когнитивной дисфункции могут длительное время оставаться незамеченными, а проявления эмоционально-аффективного характера – соматизироваться, выражаясь в жалобах на головокружение, боли различной локализации, плохое общее самочувствие, нарушения ночного сна, колебания АД. Таким образом, нервно-психические нарушения требуют активного выявления и обязательной объективной оценки с проведением должного нейропсихологического обследования. Объем такого обследования может быть различен в зависимости от времени, которым располагает клиницист. В приведенном случае у пациента Х. было выполнено расширенное нейропсихологическое тестирование, занимающее до 30–40 мин. Однако при ограниченных временных рамках приема для скрининга когнитивных нарушений сосудистого генеза наиболее уместным считается применение Монреальской шкалы оценки когнитивной дисфункции (МОСА-тест), в которой особое внимание уделяется анализу нарушений лобно-подкоркового типа, связанных со снижением темпа психических процессов, внимания, регуляции произвольной деятельности [11].

Важным условием для формирования ЦВЗ у обсуждаемого пациента стало многолетнее течение артериальной гипертензии и распространенного атеросклероза при сопутствующей низкой приверженности больного лечению. Считается, что именно модификация факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний должна быть основой ведения таких пациентов. Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска не только ЦВЗ, но и деменции, как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии. Однако коррекция уровня артериального давления имеет максимальный превентивный эффект со стороны когнитивной сферы в среднем возрасте. При подборе антигипертензивной терапии у лиц старше 80 лет, особенно в случае формирования когнитивной дисфункции, требуется крайняя осторожность, поскольку было показано, что для лиц указанной возрастной группы риск формирования деменции повышается при избыточном снижении АД менее 120/80 мм рт. ст. [12]. Отсюда вытекает необходимость тщательного контроля за динамикой АД при изменении схемы антигипертензивной терапии, с обучением пациента правилам измерения АД и ведению дневника записей, которые должны оцениваться врачом при каждом очередном приеме.

Назначение статинов является другим компонентом этиопатогенетического воздействия на прогрессирование ЦБЗ с учетом роли в его формировании системного атеросклеротического поражения сосудов. Несмотря на то что дисциркуляторная энцефалопатия в большей степени связана с патологией микроциркуляторного русла, было продемонстрировано, что атеросклероз магистральных артерий головы ассоциирован с прогрессированием клинических и нейровизуализационных признаков ЦБЗ [13]. Статины, так же как и антигипертензивные средства, оказывают прямое влияние на процессы ремоделирования артериальной стенки, что является ключевым звеном, инициирующим дальнейший каскад патологических реакций, приводящих к развитию лейкоэнцефалопатии, лежащей в основе ЦБЗ [14]. Кроме того, метаанализ исследований влияния терапии статинами на риск деменции показал наличие у подобной терапии безусловных превентивных эффектов, даже в группе пациентов старческого возраста [15].

Назначение дезагрегантов при сосудистых когнитивных нарушениях остается предметом дискуссии, что связано с неоднозначным профилем выгоды и риска с учетом возможных осложнений подобной терапии. Так, известно, что одним из маркеров хронических ЦБЗ являются церебральные микрокровоизлияния [8]. Наиболее хорошо они обнаруживаются при использовании особых режимов МРТ – «градиент – эхо» (T2*) или SWI [16]. Было показано, что множественные микрокровоизлияния могут повышать риск внутримозгового кровотечения в 8–12 раз. В то же время, учитывая отсутствие стандартизации при диагностике церебральных микрокровоизлияний, крупномасштабных исследований по влиянию данного нейровизуализационного феномена на лечение ЦБЗ, включая вторичную профилактику инсульта, считается, что выявление церебральных микрокровоизлияний не должно служить ограничением для использования антикоагулянтов и дезагрегантов, но требуется клиническая настороженность [17]. У пациента Х. необходимость использования дезагрегантов была обусловлена в первую очередь патологией сердца с развитием стенокардии и предшествующим стентированием коронарных артерий.

Когнитивные нарушения, в т.ч. сосудистого генеза, во многом зависят от факторов, относящихся к образу жизни пациентов. Было показано, что с точки зрения уровня доказательности наиболее высоким превентивным эффектом обладают не лекарственные, а немедикаментозные вмешательства, направленные на увеличение двигательной активности, тренировку мышечной силы и выносливости, координации, коррекцию диеты, а также стимуляцию когнитивной сферы и формирование когнитивного резерва [18–20]. В целом при ведении подобных пациентов следует придерживаться мультимодального подхода, который в настоящее время признан оптимальным с учетом накопленных клинических данных [21].

При выборе терапии, направленной на коррекцию нервно-психических расстройств, в первую очередь

следует отталкиваться от степени их тяжести и влияния на качество жизни самого больного и окружающих его лиц. По мере прогрессирования дисциркуляторная энцефалопатия сопровождается развитием сосудистой деменции. Формирование деменции означает потерю бытовой независимости и развитие дезадаптации больного, резко снижая качество жизни не только самого пациента, но и лиц, вынужденных осуществлять за ним уход. Препаратами первой линии при сосудистой деменции являются базисные противодементные средства – ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [22]. Точный выбор противодементного средства осуществляется с учетом сопутствующих заболеваний, риска нарушений со стороны сердца и типа сосудистой деменции (постинсультная, подкорковая), а также вероятности сочетания сосудистого процесса с каким-либо нейродегенеративным заболеванием. На стадии недементных сосудистых когнитивных нарушений традиционно используется широкий арсенал препаратов с сосудистым и метаболическим действием, цель применения которых заключается не только в симптоматической коррекции отмечающихся когнитивных и прочих неврологических симптомов ЦБЗ, но и в непосредственном патогенетическом воздействии на метаболические нарушения, развивающиеся вследствие патологических изменений микроциркуляторного русла [23–25]. Несмотря на ограниченную доказательную базу такой терапии, многолетний клинический опыт показывает, что при должном взвешивании ее рисков и выгоды, а также индивидуализированном подходе к выбору действующих веществ, это может существенно улучшать состояние пациентов, что было наглядно продемонстрировано на примере случая пациента Х.

При лечении больных старческого возраста особое внимание должно уделяться безопасности терапии. Одним из важных аспектов при этом является необходимость борьбы с полипрагмазией, поскольку известно, что само по себе одновременное использование большого числа препаратов негативно отражается на здоровье и качестве жизни пациентов, провоцирует нарастание степени тяжести когнитивной дисфункции и даже может привести к развитию делирия [26, 27]. При развитии выраженных эмоционально-аффективных и поведенческих нарушений, как правило, требуется использование психотропных препаратов различных групп – антидепрессантов, транквилизаторов, нейролептиков, антиэпилептических средств. В то же время многие из указанных препаратов обладают большим спектром нежелательных явлений, создают риск множественных межлекарственных взаимодействий. Среди антидепрессантов, которые являются первой линией терапии выраженных симптомов тревоги и депрессии, предпочтение отдается соединениям класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в виду отсутствия или малой выраженности у них антихолинергических свойств, а значит, негативного влияния со стороны когнитивной сферы [28]. Однако даже при использова-

нии СИОЗС были описаны повышенные риски ортостатической гипотензии и нарушения внутрисердечной проводимости, что нежелательно у пациентов с ЦВЗ и поэтому требует тщательного контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы в период проведения терапии. В то же время известно, что для отдельных нейрометаболических средств характерны множественные позитивные эффекты, в т.ч. со стороны выраженности эмоционально-аффективных нарушений [23–25]. Таким образом, их применение у пациентов с легкой выраженностью депрессивной симптоматики позволяет достичь оптимального эффекта терапевтического вмешательства, избегая использования более токсичных препаратов и минимизируя риск полипрагмазии. Конечно же, проведение нейрометаболической терапии должно быть клинически оправданно и требовать тщательного

отслеживания динамики симптомов с коррекцией терапии в случае отсутствия ее положительного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при лечении больных старшего возраста с хронической ишемией головного мозга необходим индивидуализированный подход к выбору терапии с акцентом на ее безопасность и борьбу с полипрагмазией. Выбор оптимального препарата поможет улучшить не только когнитивные функции, но также оказать положительное влияние на психоэмоциональный статус пациента.



Поступила / Received 28.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021
Принята в печать / Accepted 15.02.2021

Список литературы

1. Недогода С.В., Цома В.В., Чумачек Е.В., Смирнова В.О., Палашкин Р.В. Сосудистое старение у пациентов пожилого возраста с метаболическим синдромом. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):74–80. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-74-80.
2. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*. 1994;5(3–4): 130–132. doi: 10.1159/000106709.
3. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):16–21. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376.
4. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020;16(3):391–460. doi: 10.1002/alz.12068.
5. Чердак М.А. Смешанная деменция у пациента, перенесшего инсульт. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):236–242. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-236-242.
6. Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Косивцова О.В., Какорина Е.П. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24.
7. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):68–75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75.
8. Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
9. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
10. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
11. Ghafar M.Z.A.A., Miptah H.N., O'Caioimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(8):1114–1127. doi: 10.1002/gps.5136.
12. Emdin C.A., Rothwell P.M., Salimi-Khorshidi G., Kiran A., Conrad N., Callender T. et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1429–1435. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012658.
13. Косенков А.Н., Виноградов Р.А., Дракина О.В. Влияние ишемии головного мозга на когнитивные нарушения у больных с атеросклерозом сонных артерий (обзор). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(3):4–8. doi: 10.17116/kardio2016934-8.
14. Banach M., Serban C., Sahebkar A., Mikhailidis D.P., Ursioniu S., Ray K.K. et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med*. 2015;13:229. doi: 10.1186/s12916-015-0459-4.
15. Poly T.N., Islam M.M., Walther B.A., Yang H.C., Wu C.C., Lin M.C., Li Y.C. Association between Use of Statin and Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology*. 2020;54(3):214–226. doi: 10.1159/000503105.
16. Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Фадеева Л.М., Пронин А.И., Шульц Е.И., Баталов А.И. Импульсная последовательность SWI/SWAN в МРТ-диагностике микрокровоизлияний и сосудистых микроальформаций. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018;1(3):49–57. doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-3-49-57.
17. Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J., Doubal F.N., Fornage M., Gorelick P.B. et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44–e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000116.
18. Northey J.M., Cherbuin N., Pumpa K.L., Smeijer D.J., Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):154–160. doi: 10.1136/bjsports-2016-096587.
19. Singh B., Parsaik A.K., Mielke M.M., Erwin P.J., Knopman D.S., Petersen R.C., Roberts R.O. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–282. doi: 10.3233/JAD-130830.
20. Chandler M.J., Parks A.C., Marsiske M., Rotblatt L.J., Smith G.E. Everyday Impact of Cognitive Interventions in Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(3):225–251. doi: 10.1007/s11065-016-9330-4.
21. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
22. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2019;14(5):805–816. doi: 10.4103/1673-5374.249228.
23. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полужарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;3:55–65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65.
24. Боголепова А.Н. Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):18–23. doi: 10.26442/20751753.2019.2.190304.
25. Абдураимова С.К., Захаров В.В., Кабаева А.Р. Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):116–122. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-116-122.
26. Rawle M.J., Cooper R., Kuh D., Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916–923. doi: 10.1111/jgs.15317.
27. Gnjjidic D., Hilmer S.N., Blyth F.M., Naganathan V., Waite L., Seibel M.J. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989–995. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018.
28. Wiese B.S. Geriatric depression: the use of antidepressants in the elderly. *BC Med J*. 2011;53(7):341–347. Available at: https://bcmj.org/sites/default/files/BCMJ_53_Vol7_depression.pdf.

References

- Nedogoda S.V., Tsoma V.V., Chumachek E.V., Smirnova V.O., Palashkin R.V. Vascular ageing in elderly patients with metabolic syndrome. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):74–80. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-74-80.
- Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*. 1994;5(3–4):130–132. doi: 10.1159/000106709.
- Zakharov V.V. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):16–21. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2012-376.
- 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020;16(3):391–460. doi: 10.1002/alz.12068.
- Cherdak M.A. Mixed dementia in stroke patient. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):236–242. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-236-242.
- Samorodskaya I.V., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Kosivtsova O.V., Kakorina E.P. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15–24. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24.
- Kulesh A.A., Shestakov V.V. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68–75. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75.
- Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
- Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
- Ghafar M.Z.A.A., Miptah H.N., O'Caoimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(8):1114–1127. doi: 10.1002/gps.5136.
- Emdin C.A., Rothwell P.M., Salimi-Khorshidi G., Kiran A., Conrad N., Callender T. et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1429–1435. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012658.
- Kosenkov A.N., Vinogradov R.A., Drakin O.V. Influence of cerebral ischemia on cognitive disorders in patients with carotid arteries atherosclerosis. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2016;9(3):4–8. (In Russ.) doi: 10.17116/kardio2016934-8.
- Banach M., Serban C., Sahebkar A., Mikhailidis D.P., Ursioniu S., Ray K.K. et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med*. 2015;13:229. doi: 10.1186/s12916-015-0459-4.
- Poly T.N., Islam M.M., Walther B.A., Yang H.C., Wu C.C., Lin M.C., Li Y.C. Association between Use of Statin and Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology*. 2020;54(3):214–226. doi: 10.1159/000503105.
- Pronin I.N., Zakharova N.E., Fadeeva L.M., Pronin A.I., Shults E.I., Batalov A.I. Pulse Sequence SWI/SWAN in Diagnosis of Microhemorrhage and Cerebral Vascular Micromalformations. *Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018;1(3):49–57. (In Russ.) doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-3-49-57.
- Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J., Doubal F.N., Fornage M., Gorelick P.B. et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44–e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000116.
- Northey J.M., Cherbuin N., Pumpa K.L., Smee D.J., Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):154–160. doi: 10.1136/bjsports-2016-096587.
- Singh B., Parsaik A.K., Mielke M.M., Erwin P.J., Knopman D.S., Petersen R.C., Roberts R.O. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–282. doi: 10.3233/JAD-130830.
- Chandler M.J., Parks A.C., Marsiske M., Rotblatt L.J., Smith G.E. Everyday Impact of Cognitive Interventions in Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(3):225–251. doi: 10.1007/s11065-016-9330-4.
- Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2019;14(5):805–816. doi: 10.4103/1673-5374.249228.
- Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Melnikova E.V., Agafina A.S., Golikov K.V. et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):55–65. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171173255-65.
- Bogolepova A.N. The role of Neurotrophic factors in development of post-stroke depression. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):18–23. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.2.190304.
- Abduraimova S.K., Zakharov V.V., Kabaeva A.R. Cognitive, emotional, and behavioral disorders in hypertensive patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):116–122. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-116-122.
- Rawle M.J., Cooper R., Kuh D., Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916–923. doi: 10.1111/jgs.15317.
- Gnjidic D., Hilmer S.N., Blyth F.M., Naganathan V., Waite L., Seibel M.J. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989–995. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018.
- Wiese B.S. Geriatric depression: the use of antidepressants in the elderly. *BC Med J*. 2011;53(7):341–347. Available at: https://bcmj.org/sites/default/files/BCMJ_53_Vol7_depression.pdf.

Информация об авторах:

Чердак Мария Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры болезней старения, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Мхитарян Элен Араиковна, к.м.н., доцент кафедры болезней старения, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-невролог, старший научный сотрудник лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Information about the authors:

Maria A. Cherdak, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Age-related Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Elen A. Mkhitaryan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Age-related Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Neurologist, Senior Researcher of the Laboratory of General Geriatrics and Neurogeriatrics, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

Нарушения сна при мигрени

Н.В. Ващенко^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7811-0416, e-mail: nina.vashch@gmail.com

А.И. Кожев¹, ORCID: 0000-0003-3524-4497, e-mail: alexkozhevs@gmail.com

Ю.Э. Азимова², ORCID: 0000-0002-3713-4884, e-mail: azimova.j@mail.ru

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

² Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодоговардейская, д. 2, корп. 1

Резюме

Мигрень и нарушения сна широко распространены среди населения, могут сочетаться друг с другом и зачастую значительно снижать качество жизни пациентов. Существование связи между мигренью и нарушениями сна на протяжении длительного времени подтверждалось клиницистами и данными эпидемиологических исследований. Тем не менее точная природа этой связи, лежащие в ее основе механизмы и закономерности сложны и не до конца изучены.

Представлены данные о коморбидности и взаимосвязи мигрени и нарушений сна: биохимические и функционально-анатомические предпосылки, взаимное влияние этих заболеваний друг на друга, а также типичные нарушения сна у пациентов с мигренью (инсомния, обструктивное апноэ сна, парасомнии, храп, повышенная дневная сонливость). Обсуждаются гипотезы патогенетической связи между этими состояниями на основе исследований анатомо-физиологических особенностей центральной нервной системы у людей с мигренью и нарушениями сна. Имеющиеся данные должны побудить врачей систематически оценивать качество сна у пациентов с мигренью и использовать комбинированные стратегии лечения. Рассмотрены как немедикаментозные, так и фармакологические методы лечения инсомнии; обсуждается преимущество комплексного подхода и предлагается краткий обзор каждой группы лекарственных средств.

Представлено описание клинического случая пациентки с хронической мигренью и инсомнией, которой проводилась комплексная терапия с применением доксиламина. Лечение доксиламином значительно снизило проявления инсомнии, что положительно повлияло на течение мигрени.

Ключевые слова: мигрень, головные боли, нарушения сна, инсомния, обструктивное апноэ сна, доксиламин

Для цитирования: Ващенко Н.В., Кожев А.И., Азимова Ю.Э. Нарушения сна при мигрени. *Медицинский совет*. 2021;(2):111–120. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-111-120.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep disorders in migraine

Nina V. Vashchenko^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7811-0416, e-mail: nina.vashch@gmail.com

Alexey I. Kozhev¹, ORCID: 0000-0003-3524-4497, e-mail: alexkozhevs@gmail.com

Julia E. Azimova², ORCID: 0000-0002-3713-4884, e-mail: azimova.j@mail.ru

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

² University Headache Clinic, Moscow; 2/1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia

Abstract

Migraine and sleep disorders are common in the general population, may be associated with each other and often significantly reduce patients' quality of life. Clinicians and epidemiological studies have long acknowledged a link between these conditions. However, the exact nature of this relationship, its underlying mechanisms and patterns are complex and not fully understood.

This publication brings together the latest data on the relationship between migraine and sleep disorders: the biochemical and functional-anatomical background, the mutual influence of these conditions on each other and the typical sleep disturbances in migraine patients (such as insomnia, obstructive sleep apnea, parasomnia, snoring, excessive daytime sleepiness). The paper discusses the hypotheses of pathogenetic relationships based on the studies of the central nervous system's anatomical and physiological features in people with migraine and sleep disorders. The available data should encourage physicians to evaluate sleep quality in migraineurs and use combination therapy systematically. The therapy of insomnia is reviewed: both non-pharmacological and pharmacological therapies are discussed; the advantages of an integrated approach are discussed, and a brief overview of each group of medications is offered.

Lastly, a case study of a patient with chronic migraine and insomnia treated with Doxylamine in combination therapy is presented. Treatment with Doxylamine significantly reduced the incidence of insomnia, probably thereby positively influencing the course of migraine as well.

Keywords: Migraine, headache, sleep disorders, insomnia, obstructive apnea, Doxylamine

For citation: Vashchenko N.V., Kozhev A.I., Azimova Ju.E. Sleep disorders in migraine. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):111–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-111-120.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сна являются актуальной проблемой современности в силу растущей урбанизации населения и неадекватного ритма жизни большого количества людей в крупных городах. Показатель неудовлетворенности количеством сна в популяции варьирует от 20 до 41,7%, а неудовлетворенность качеством сна (трудности в засыпании и поддержании сна) встречается в 30–48% случаев [1]. Результаты отечественных исследований распространенности жалоб на недостаточное количество и качество сна соответствуют данным мировой литературы. По результатам опроса 5,5 тыс. жителей Москвы 45% респондентов отметили неудовлетворенность ночным сном [2]. Согласно российскому варианту международной классификации нарушений сна, утвержденной конференцией Российского общества сомнологов 4 марта 2017 г., выделяют следующие основные категории нарушения сна: инсомнии, нарушения дыхания во сне, парасомнии, нарушения движений во сне, гиперсомнии центрального происхождения и др. [3].

Распространенность инсомнии, не связанной с другими нарушениями сна, психиатрическими заболеваниями и приемом лекарственных средств, влияющих на сон, составляет около 6% в популяции по данным исследования М.М. Ohayon, в ходе которого применялись диагностические критерии, описанные в четвертом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV) [4]. Заболеваемость обструктивным апноэ во сне растет в последние годы. По данным исследования J. Acquavella и R. Mehra, в период с 2013 по 2016 г. его распространенность увеличилась на 41% и в 2016 г. составляла 3 420 на 100 000 человек [5]. К более редким нарушениям сна относят расстройства движений и поведения во сне. Ночной миоклонус, или синдром периодических движений конечностями во сне, встречается в популяции у 4–11% взрослых [6]. Распространенность расстройства поведения в быструю фазу сна, согласно DSM-5, составляет 0,5% в популяции и чаще встречается у мужчин [7].

Каждый седьмой человек в мире страдает мигренью. Этот вид головной боли значительно снижает качество жизни пациентов, влияя на их работоспособность и возможность принимать участие в социальной жизни [8, 9]. Учитывая распространенность нарушений сна, вполне очевидно, что эти заболевания могут встречаться одновременно у одного человека, нередко протекают хронически и склонны отягощать друг друга. Коморбидность мигрени и патологий сна стимулировала научный интерес в выяснении возможной общей причины в патогенезе обоих заболеваний.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

На данный момент имеются данные биохимических и функциональных нейрофизиологических исследований, показывающие, что в патогенезе мигрени и регуляции цикла сна – бодрствования задействованы одни и те же

анатомические структуры центральной нервной системы (ЦНС), главным образом гипоталамическая область и ствол головного мозга. Физиологически в нейронах этих структур происходит обмен и проявляется действие следующих нейротрансмиттеров: орексинов, гистамина, серотонина, дофамина, аденозина, мелатонина и полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза [8, 9]. Эти анатомические структуры и нейротрансмиттеры задействованы как в поддержании и угнетении возбуждения в ЦНС, так и в проведении и модуляции боли, в частности при мигрени. То есть справедливо утверждать, что патофизиологическая связь мигрени и нарушений сна двунаправленная. Дисфункциональная активность гипоталамической области и различных центров ствола мозга, в частности околотоводопроводного серого вещества, предположительно, обуславливает эту двунаправленность [10].

Подтверждением этому является то, что депривация сна понижает субъективный порог болевого синдрома и приводит к дисфункции нисходящей антиноцицептивной системы [11–13]. В дополнение к последнему стоит отметить, что недостаточное участие серотонина в антиноцицептивной регуляции играет роль и в развитии приступа мигрени [14]. Напротив, хронический болевой синдром, наблюдаемый при хронической и частой эпизодической мигрени, может приводить к нарушениям нейрональной активности в ядрах шва, которые, в частности, ответственны за регуляцию сна [15].

По современным представлениям патофизиология мигрени включает в себя распространяющуюся корковую депрессию и изменения в тригемино-вазодилаторной системе. В последней последовательно возникает периферическая, затем центральная сенситизация, которая сопровождается дисбалансом тормозно-возбуждающих стимулов в стволе мозга, коре большого мозга и субкортикальных отделах [16, 17]. Подобные состояния имеют место и при нарушениях сна.

Гистаминергическая система ЦНС играет важную роль в регуляции цикла сна – бодрствования. Гистамин – один из основных нейромедиаторов, который способствует поддержанию возбуждения в коре головного мозга во время пробуждения ото сна и концентрации внимания. Существует несколько типов гистаминовых рецепторов. Гистаминовые рецепторы первого и второго типов (H1 и H2) являются постсинаптическими, а гистаминовые рецепторы третьего типа (H3) – пресинаптическими ауторецепторами.

Наиболее изучены H1-рецепторы, поскольку они являются мишенью антигистаминных препаратов (антагонистов H1-рецепторов). В норме, когда гистамин воздействует на эти рецепторы, он запускает каскад вторичных мессенджеров, в результате чего поддерживается состояние бодрствования и нормальной активности. Антагонисты H1-рецепторов препятствуют активации этих вторичных мессенджеров и поэтому вызывают сонливость. Гистаминовые рецепторы второго типа в первую очередь влияют на секрецию желудочного сока, служат мишенью для ингибиторов протонной помпы, используемых в противоязвенной терапии, и, по-видимому, не связаны с регулированием бодрствования.

Активация H3-рецепторов гистамина приводит к аутоингибированию гистаминергических нейронов, в результате чего подавляется активность возбуждающих систем и становится возможным поддержание нормального цикла сна. Существуют доказательства того, что центральные агонисты H3-рецепторов (являясь элементом антиноцицептивной системы) подавляют нейрогенное воспаление в твердой мозговой оболочке, что приводит к снижению периферической сенситизации и тем самым препятствует развитию мигрени [18]. На данный момент не зарегистрировано исследований по использованию лигандов H3-рецепторов у пациентов с мигренью, несмотря на то, что они могут быть потенциальными новыми препаратами для лечения мигрени [19].

Серотонин, принимающий участие во многих сферах поведения человека, таких как сон, аппетит, сексуальная активность, модуляция боли и настроение, является одним из связующих звеньев общего патогенеза. Известно, что серотонин способствует пробуждению ЦНС и ингибирует REM-фазу сна (Rapid Eye Movement – фаза быстрого сна). Касательно мигрени имеются данные, что пациенты имеют стабильно пониженный уровень серотонина в крови и ЦНС в межприступный период, а на ранних этапах мигренозной атаки происходит мобилизация серотонина [20, 21]. Учитывая последнее, становится очевидным, почему ночью, предшествующей приступу, пациенты с мигренью сталкиваются с учащенными пробуждениями. Тем не менее на данный момент нет представления о том, как повышающийся в межприступный период серотонин может приводить к последующей активации тригеминоvascularной ноцицептивной системы. Однако опыты на животных показали, что введение высоких доз серотонина сопровождается появлением и нарастанием волн распространяющейся корковой депрессии [22].

В дополнение к серотонину дофамин также задействован в патогенезе начальной стадии мигренозной атаки. Его мобилизация проявляется зевотой, сонливостью, необычными ощущениями, изменениями настроения, раздражительностью и гиперактивностью в продромальную фазу [23]. Экспериментальные исследования на крысах доказали способность дофамина модулировать нейрональную активацию тригеминоvascularного комплекса [24].

P.R. Holland в обзоре 2014 г. отметил, что орексиновая система гипоталамуса играет роль в ассоциации сна и развития мигренозной атаки [25]. Орексиновые рецепторы располагаются в префронтальной коре, таламусе и подкорковых областях и участвуют в модуляции ноцицептивной нейротрансмиссии, терморегуляции, играют роль в нейроэндокринных и вегетативных функциях [26]. Эти зоны модулируют активность тригемино-vascularного комплекса, стимулируемого различными раздражителями, как, например, триггеры при мигрени [27]. Орексин способен непосредственно влиять на систему ноцицепции, предположительно за счет изменения тонуса сосудов тригеминоvascularной системы. Орексин-содержащие нейроны активируются в состоянии бодрствования

и возбуждения, а нарушения в передаче орексинергических сигналов, наоборот, приводят к повышенной ночной и дневной сонливости. Спонтанная активация орексиновой системы и, как следствие, нарушения в цикле сна – бодрствования возможны при действии тех же триггеров, что и при мигрени: нарушение гигиены сна, стресс, чрезмерные нагрузки. Таким образом, при воздействии одного триггера запускается порочный круг из приступа мигрени и нарушения сна благодаря дисбалансу орексиновой системы.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СНА И МИГРЕНИ

Исследования показали, что у пациентов с мигренью качество сна в целом хуже, чем у людей без мигрени, и низкое качество сна у пациентов с хронической мигренью приводит к прогрессированию тяжести и частоты приступов. Профилактическая терапия мигрени способствует улучшению качества сна [28–33].

Нарушения сна ухудшают течение мигрени

В исследовании с участием 915 пациентов с головной болью (784 из них с мигренью) выявлено, что плохое качество сна может увеличивать количество дней с головной болью [34]. T.J. Song et al. в 2017 г. в своем исследовании показали, что сон продолжительностью менее 6 ч ассоциирован с повышением частоты дней с головной болью у пациентов с мигренью. Также было показано, что на тяжесть приступов одинаково влияет низкая продолжительность и низкое качество сна [35].

Мигрень приводит к нарушениям сна

Y.K. Lin et al. в 2016 г. исследовали качество сна у 357 пациентов с мигренью, с аурой и без. Среди них были пациенты с хронической мигренью, имевшие 15 и более приступов в месяц, и пациенты с эпизодической мигренью разной степени тяжести в зависимости от частоты приступов (60 пациентов с высокой частотой – 9–14 раз в месяц, 44 со средней частотой – 5–8 раз в месяц и 185 с низкой частотой – 1–4 раза в месяц). Влияние мигрени на качество сна оценивалось с помощью Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна (PSQI). Чем чаще были приступы мигрени, тем выше был показатель опросника PSQI ($p = 0,006$) независимо от того, была у пациента мигрень с аурой или без. Причем у пациентов с хронической мигренью и эпизодической с высокой частотой приступов было одинаковое количество баллов опросника. С увеличением частоты приступов суммарное число баллов по шкале PSQI повышалось преимущественно за счет ее показателей: «В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы... не могли уснуть в течение 30 минут?», «Просыпались в середине ночи или под утро?», «Видели плохие сны?», «Испытывали боль?» и вопроса «Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?». В итоге авторы исследования установили, что качество сна у пациентов с мигренью становится ниже при частоте приступов от 8 и более в месяц [36].

D.C. Buse et al. в 2018 г. провели исследование, в ходе которого сравнивалось качество сна и риски возникновения обструктивного апноэ во сне у пациентов с хронической и эпизодической мигренью. Качество сна оценивалось с помощью шкалы Medical Outcomes Study (MOS) Sleep. Для подтверждения обструктивного апноэ во сне использовался Берлинский опросник для выявления апноэ сна. Риск обструктивного апноэ сна считался повышенным в случае пожилого возраста пациента, при наличии у него ожирения и индекса массы тела выше 30, а также был изначально выше у мужчин. В итоге из 12 810 пациентов с мигренью 4 739 (37%) имели высокий риск развития обструктивного апноэ сна. Пациенты с хронической мигренью чаще, чем пациенты с эпизодической мигренью, имели выраженную недостаточность качества и количества сна, которая проявлялась храпом, дневной сонливостью, частыми пробуждениями [37].

Лечение мигрени улучшает сон

T. Duman et al. в 2015 г. исследовали, что у пациентов с хронической мигренью при исходных показателях качества сна ≥ 6 (при результате в 5 и более баллов человек имеет скудный сон) по Питтсбургскому опроснику индекса качества сна (PSQI) спустя 3 мес. профилактической терапии хронической мигрени amitриптилином наблюдалось значительное улучшение качества сна ($p < 0,001$) [38].

При профилактическом лечении мигрени антиконвульсантами (топираматом) нормализуется сон при его исходной недостаточной продолжительности и низком качестве, что дает сравнительно быстрый эффект в виде уменьшения интенсивности и частоты приступов мигрени [39].

M.F.P. Peres et al. в исследовании 2004 г. выяснили, что профилактический прием 3 мг мелатонина за 30 мин до сна в течение трех месяцев вместе с основной терапией триптанами и/или нестероидными противовоспалительными средствами привел к сокращению числа дней с мигренью как минимум на 50% у 25 из 32 пациентов (78%) с эпизодической мигренью с аурой или без. У 8 пациентов из 32 (25%) наблюдался 100%-ный ответ на терапию [40].

Потенциал для дальнейших исследований

Несмотря на выявленную связь в исследованиях, истинная точка пересечения механизмов возникновения нарушений сна и приступов мигрени на сегодняшний день до конца не изучена. В будущем предстоит окончательно выяснить, является ли мигрень результатом нарушений сна, или нарушения сна – триггером приступа мигрени. Также необходимо понять, являются ли нарушения сна и мигрень симптомами одной общей болезни или двумя разными явлениями с общими патофизиологическими механизмами.

ТИПИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ МИГРЕНИ

Известными провоцирующими факторами для мигренозных атак, связанных со сном, являются недостаточное количество сна, низкое качество сна и избыточная дневная сонливость [41, 42]. Эти триггеры могут встречаться

при различных состояниях, таких как обструктивное апноэ во сне, повышенная сонливость, инсомния. Следовательно, эти нарушения сна могут ухудшать течение мигрени.

Повышенная сонливость

Доказано, что повышенная дневная сонливость ассоциируется с утяжелением болевого синдрома при мигрени [43]. Согласно исследованию K. Suzuki 2015 г., распространенность мигрени среди пациентов с нарколепсией – основной причиной повышенной дневной сонливости – была значительно выше, чем у здоровых людей, и составляла 23,5% против 4,9% [44]. Предположительной связью между ними является дисрегуляторная нейрональная активность в околосредовом сером веществе, ядре дорсального шва и голубоватом пятне.

Храп, бруксизм

Такие патологии сна, как привычный храп и бруксизм, известны как факторы хронизации мигрени. Отмечено учащение коморбидных нарушений сна при наличии у пациента с мигренью бруксизма и храпа [45, 46].

Парасомнии

Парасомнии – это группа расстройств сна, характеризующаяся непроизвольными движениями, поведением, эмоциями и сновидениями, активностью вегетативной нервной системы, которые могут возникать при засыпании, во время сна или пробуждения [3]. K. Suzuki et al. изучали связь мигрени и расстройства поведения во сне в фазе быстрого сна. Авторы продемонстрировали, что снохождение встречалось у 24,2% пациентов с мигренью по сравнению с 14,3% в контрольной группе [47].

Апноэ

Обструктивное апноэ сна (ОАС) характеризуется повторяющимися эпизодами угнетения дыхания со снижением сатурации кислорода крови и прерыванием сна. Причиной последнего является частичная (гипопноэ) или полная (апноэ) обструкция верхних дыхательных путей во сне. Мужчины страдают ОАС в 2,0–3,7 раза чаще, чем женщины [48]. Основным фактором риска развития и прогрессирования ОАС является ожирение [49]. Лица с ОАС чаще испытывают головную боль при пробуждении (29%) и головную боль напряжения (15%), реже – мигрень (8%) [50]. Исследования R. Jensen et al. и H.A. Kristiansen et al. продемонстрировали, что частота встречаемости ОАС одинакова у людей с мигренью и без мигрени и у пациентов с мигренью без ауры и с аурой [51, 52]. Сообщается, что утренняя мигрень ассоциирована с дыхательными нарушениями во сне, храпом и обструктивным апноэ [53, 54]. Лечение ОАС созданием непрерывного положительного давления в верхних дыхательных путях, по данным исследования U. Kallweit et al. 2011 г., ассоциировано с улучшением качества сна и уменьшением частоты приступов мигрени (от 5,8 до 0,1 дня), сокращением средней продолжительности атаки, тяжести болевого синдрома и количеством принимаемых анальгетиков [55].

Инсомния

В силу самой частой встречаемости наиболее значительным нарушением сна среди пациентов с мигренью является инсомния. Среди пациентов с мигренью зарегистрировано значительно больше случаев инсомнии, чем у людей без мигрени, и частота встречаемости мигрени среди пациентов с бессонницей выше, чем у пациентов без нее [56]. Наличие инсомнии связывают с усилением болевого синдрома при мигрени, хронизацией, учащением приступов [32]. Патогенез инсомнии при мигрени, как было сказано выше, имеет двунаправленный характер и, предположительно, обусловлен дисфункциональной активностью гипоталамической области и ствола мозга. Тем не менее статистика показывает, что распространенность инсомнии одинакова при разных типах головной боли – мигрень, головная боль напряжения, что ставит под сомнение специфичность патогенеза инсомнии при мигрени [57]. Неоспоримо имеют место функциональные нарушения в структурах ЦНС, ответственных как за регуляцию цикла сна – бодрствования, так и за проведение болевой чувствительности, что указывает на отличный патогенез этих коморбидных состояний от тревожности и депрессии.

ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

Несмотря на то что сон – это естественный и строго регулируемый биологический процесс, способность засыпать в желаемое время и поддерживать сон без частых пробуждений хрупка и подвержена влиянию множества факторов. Выявление этих факторов лежит в основе лечения бессонницы.

Все имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о существовании двунаправленной связи между бессонницей и мигренью, даже вне зависимости от наличия у пациента тревоги и депрессии. Инсомния является фактором риска возникновения и учащения приступов мигрени, хронизации, а также увеличения интенсивности болевого синдрома. Кроме того, пациенты с мигренью подвержены повышенному риску развития инсомнии. В связи с этим врачи всегда должны уточнять у пациента с мигренью о его удовлетворенности сном, чтобы в случае необходимости включить дополнительные препараты для лечения бессонницы в комплексную терапию мигрени.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и фармакотерапия являются основными вариантами лечения хронической инсомнии. КПТ является терапией первого ряда, предпочтительной при хронической бессоннице у большинства пациентов, однако может быть неэффективна в индивидуальных случаях и недоступна для многих людей (в связи с отсутствием специалистов или высокой стоимостью). В таких случаях приемлемым подходом является длительное применение лекарственных препаратов, обязательно с тщательным подбором, хорошей переносимостью пациентом и регулярным приемом с положительным эффектом [58]. В нескольких проспективных исследованиях была проведена оценка сравнительной эффективности

КПТ, фармакотерапии и комбинированной терапии в качестве первоначального подхода. В краткосрочных исследованиях КПТ и КПТ в сочетании с фармакотерапией демонстрируют относительно эквивалентные результаты, и оба этих подхода превосходят по эффективности монотерапию лекарственными препаратами [59, 60].

Когнитивно-поведенческая терапия

КПТ инсомнии является многокомпонентным подходом к лечению хронической бессонницы, в процессе которого прорабатываются проблемные мысли и поведение пациента, препятствующее оптимальному сну. Традиционно терапия проводится при личных встречах индивидуально или в группе в течение четырех-восьми сеансов; в эпоху стремительного развития телемедицины удаленное консультирование также может быть эффективным вариантом лечения, который к тому же может сделать КПТ более доступной [61–64].

КПТ инсомнии включает в себя поддержание гигиены сна, методику релаксации и собственно КПТ. Также пациентов обучают терапии контроля стимулов, главная цель которой – уменьшить беспокойство или обусловленное различными триггерами возбуждение, нередко испытываемое пациентами при попытке уснуть. В частности, применяется набор инструкций, предназначенных для того, чтобы вновь ассоциировать кровать/спальню со сном и восстановить равномерный график сна. Пациентам с инсомнией рекомендуется: 1) ложиться спать, только когда есть желание уснуть; 2) вставать с постели, если пациент не может заснуть; 3) использовать кровать только для сна и секса (т. е. не читать, не смотреть телевизор и т. д.); 4) вставать каждое утро в одно и то же время и 5) избегать дневного сна.

Последние данные клинических исследований свидетельствуют о том, что КПТ бессонницы эффективна при повышении частоты приступов мигрени и интенсивности головной боли [65, 66].

Фармакотерапия инсомнии

Хотя фармакотерапия не должна быть единственным средством лечения бессонницы, медикаментозное лечение может быть частью комплексного подхода, включающего поведенческие стратегии, объяснение пациенту базовых навыков гигиены сна и лечение соответствующих сопутствующих заболеваний.

При выборе препарата, способствующего улучшению сна, следует учитывать как его фармакодинамические, так и фармакокинетические характеристики. Механизм и длительность действия имеют решающее значение для безопасности и эффективности препарата. Подбор лекарств должен быть индивидуальным и учитывать не только симптоматическую картину, но и реакцию на лечение в прошлом, доступность и стоимость лекарств, побочные эффекты и противопоказания, сопутствующие заболевания (в особенности тревожные и депрессивные расстройства), а также предпочтения пациента. Разнообразие доступных лекарств от бессонницы позволяет применять высокоиндивидуализированный подход к лечению.

Вне зависимости от выбранного препарата врачи должны назначать минимально эффективную дозировку, не допускать комбинации нескольких седативных средств и предупреждать пациента о взаимодействии препаратов с алкоголем.

Продолжительность медикаментозного лечения инсомнии должна быть индивидуальной. Цель заключается в том, чтобы лечить инсомнию достаточно продолжительно для того, чтобы не только уменьшить ее проявления и закрепить новые привычки гигиены сна, но и избежать чрезмерной длительности лечения для снижения рисков и побочных эффектов препаратов. Постоянный мониторинг эффективности и проявлений побочных эффектов необходим при длительном применении лекарств. При прекращении фармакотерапии дозировка препарата должна снижаться постепенно во избежание синдрома отмены.

Для лечения бессонницы у взрослых используется несколько групп лекарственных препаратов и веществ (табл.).

Одними из препаратов выбора при лечении инсомнии являются агонисты бензодиазепиновых рецепторов (АБР). В первую очередь к ним относятся собственно бензодиазепины, используемые для лечения бессонницы. В России инсомния включена в показания к применению у Нитразепама, Оксазепама, Лоразепама, Диазепама, Клоназепама и Феназепама. Наибольшее число рандомизированных контролируемых исследований проведено для Нитразепама и Лоразепама. Меньшее количество исследований представлено по применению Оксазепама у пациентов с инсомнией. Немногочисленные исследова-

● **Таблица.** Лекарственные препараты для лечения инсомнии у пациентов без наличия коморбидных тревожных и депрессивных расстройств

● **Table.** Medicinal products for the treatment of insomnia in patients without comorbid anxiety and depressive disorders

Препараты, МНН *	Средние дозировки, мг
Агонисты бензодиазепиновых рецепторов	
• небензодиазепиновые агонисты	
Зопиклон	3,75–7,5
Золпидем	5–10
Залеплон	5–10
• бензодиазепины	
Нитразепам	5–10
Лоразепам	0,5–2
Двойные агонисты орексиновых рецепторов	
Суворексант	10–20
Агонисты H1-рецепторов гистамина	
Доксиламин	25
Дифенгидрамин	25–50
Агонисты рецепторов мелатонина	
Мелатонин	1–5

* МНН – международное непатентованное наименование.

ния, проведенные для Диазепама, показывают его эффективность по сравнению с плацебо, но меньшую безопасность в сравнении с другими бензодиазепинами. Данных по эффективности и безопасности Клоназепама и Феназепама недостаточно для того, чтобы считать эти лекарственные средства препаратами выбора при инсомнии [58, 67–70].

Существуют также небензодиазепиновые АБР, т. н. Z-препараты: Зопиклон, Золпидем и Залеплон. Эти препараты показали свою эффективность в многочисленных исследованиях и рекомендованы мировыми сообществами в терапии инсомнии [58, 70]. Как агонисты бензодиазепиновых рецепторов Z-препараты способствуют седации, усиливая ингибирующее действие ГАМК на рецепторный комплекс ГАМК-A. По сравнению с бензодиазепинами небензодиазепины обладают большей селективностью к определенным подтипам ГАМК-A-субъединицы, что помогает ограничить диапазон побочных, но также и терапевтических эффектов (например, меньший анксиолитический эффект). В связи с этим Z-препараты предпочтительнее в терапии инсомнии по сравнению с бензодиазепинами.

При стремлении избежать побочных эффектов и рисков, связанных с приемом АБР, пациентам с инсомнией могут быть рекомендованы двойные антагонисты орексиновых рецепторов. Система орексина стимулирует и стабилизирует состояние бодрствования с помощью нейротрансмиттеров, способствующих бодрствованию. Лекарства из этой группы обладают антагонистической активностью по отношению к двум подтипам рецептора орексина (OX1R и OX2R), тем самым поддерживая сон за счет снижения бодрствования [71]. На данный момент зарегистрировано два лекарственных препарата из этой группы: Лемборексант и Суворексант, последний доступен в России.

Несмотря на присутствующий седативный эффект, регулярное применение седативных антидепрессантов не рекомендуется для лечения бессонницы у пациентов, не страдающих депрессией, т. к. их влияние на сон, как правило, кратковременно, а иные побочные эффекты проявляются достаточно часто. Тем не менее седативные антидепрессанты являются наиболее распространенными лекарствами при бессоннице, которые назначаются вне показаний в инструкции. Среди них – Тразодон, Миртазапин и Амитриптилин [72]. Единственным исключением является трициклический антидепрессант Доксепин, обладающий антигистаминной активностью, которая усиливает способность к поддержанию сна. Доксепин обладает очень высокой селективностью к постсинаптическому рецептору гистамина H1, где он функционирует как антагонист гистамина и тем самым оказывает седативный эффект [73]. Однако в России Доксепин не зарегистрирован.

Т. к. гистамин – это один из ключевых нейромедиаторов, регулирующих бодрствование, он зачастую служит конечной мишенью для лекарственных препаратов, стимулирующих сон. Другие препараты, воздействующие на H1-гистаминовые рецепторы, представлены блокаторами гистаминовых рецепторов – Дифенгидрамин и

Доксиламином. Дифенгидрамин, помимо седативного, обладает выраженным антихолинергическим эффектом, в связи с чем возможность его назначения ограничена при подозрении на наличие у пациента закрытоугольной глаукомы и гипертрофии предстательной железы. Побочные эффекты (головокружение, нарушение координации и когнитивных функций, сухость во рту, нарушение зрения) не позволяют широко использовать препарат в качестве снотворного средства.

Доксиламин является более современным средством из группы H1-блокаторов, применяющихся в терапии инсомнии. В немногочисленных исследованиях было показано, что Доксиламин влияет на время засыпания, длительность и качество сна эффективнее плацебо [74–76]. Также Доксиламин – это практически единственный снотворный препарат, который можно использовать у беременных женщин. Одним из препаратов Доксиламина, зарегистрированных в России, является Валокордин-Доксиламин®. Показаниями к применению Доксиламина являются периодически возникающие нарушения сна, что позволяет назначать его в начале терапии инсомнии.

Экзогенный мелатонин может оказывать эффект у некоторых пациентов при нарушениях сна, связанных с трудностями засыпания. Мелатонин – агонист рецепторов мелатонина, в т. ч. и в супрахиазматическом ядре, в котором он уменьшает типичное вечернее возбуждение, активируя, таким образом, цикл «сон – бодрствование». Экзогенный мелатонин является слабодействующим средством и не помогает поддерживать сон в течение всей ночи. Вероятно, лучше всего он работает при приеме за несколько часов до сна, когда может помочь усилить естественные механизмы засыпания [77].

Несмотря на то что Кветиапин на сегодняшний день является самым распространенным антипсихотическим препаратом, назначаемым при симптомах инсомнии, не рекомендуется применение его и других нейролептиков при бессоннице у пациентов без коморбидного психиатрического диагноза (например, шизофрения или биполярное расстройство), учитывая наличие более безопасных вариантов [78].

Ниже представлено клиническое наблюдение пациентки с хронической мигренью и инсомнией, комплексная терапия которой включала как профилактическое лечение мигрени, так и лечение бессонницы препаратом Валокордин-Доксиламин®.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина 34 лет, по профессии бухгалтер, страдала от мигрени в течение 15 лет. До первого приступа мигрени у нее никогда не было проблем со сном. Приступы головной боли начались в 19 лет и вначале случались 1–2 раза в месяц, затем постепенно участились до 3–4 раз в неделю в течение последних двух лет. Каждый эпизод продолжался около 4–8 ч. Пульсирующая боль чаще была локализована в правой половине головы, сопровождалась фото- и фонофобией. Ауру перед приступом головной боли пациентка не отмечает. Провоцирующими факто-

рами были стресс, длительные периоды голода и интенсивные физические нагрузки. У бабушки пациентки также были частые и интенсивные головные боли.

Впервые нарушения сна появились у пациентки в течение года после первых приступов мигрени во время повышенной нагрузки в университете, а затем на работе. В последние два месяца сон ухудшился, к проблемам с засыпанием присоединились периодические ночные пробуждения, пациентка чувствует себя физически уставшей в течение дня и не удовлетворена своим сном.

На момент осмотра тяжесть мигрени все еще оставалась выраженной – 14 баллов по шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность (MIDAS) [79]. За последние 3 мес. до осмотра у пациентки было 15, 16 и 18 дней с головной болью, триптаны она принимала не более 8 раз в месяц, нестероидные противовоспалительные препараты – не более 4 раз. В остальные дни при появлении интенсивной головной боли пациентка ложилась спать. Мигрень также усугубила имеющиеся нарушения сна: сон стал фрагментарным и недостаточным по продолжительности – по шкале выраженности инсомнии (Insomnia Severity Index – ISI) 15 баллов из 28 – клинически выраженная бессонница. Помимо инсомнии, у пациентки отсутствовали коморбидные психические расстройства, такие как повышенная тревожность или депрессия (госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS – 3 и 1 балл соответственно, шкала депрессии Бека – 6 баллов). Хронические заболевания у пациентки отсутствовали. Пациентка не курила и не употребляла алкоголь.

Диагноз «хроническая мигрень» был установлен согласно критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (ICHD-3) [80]. Магнитно-резонансная томография головного мозга, проведенная пациентке год назад, не выявила отклонений или других существенных причин головной боли. Ранее пациентке были рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты и триптаны для купирования приступа, а также антиконвульсант (Топирамат) для профилактического лечения мигрени. Топирамат пациентка принимать не смогла в связи с выраженными побочными эффектами в виде нарушения когнитивных функций, парестезий и снижения аппетита.

С пациенткой была проведена беседа о важности немедикаментозной профилактики приступов мигрени, гигиены сна и избегания триггеров мигрени. Учитывая выраженную тяжесть мигрени, пациентке была рекомендована профилактическая терапия для снижения количества дней с головной болью в месяц. Т. к. пациентка не отмечала у себя пониженного артериального давления или снижения пульса, препаратом выбора для лечения стал Пропранолол, начальная дозировка 40 мг/сут в два приема с постепенным повышением. Исходя из предыдущего опыта применения антиконвульсантов, от применения антидепрессантов пациентка отказалась.

Для коррекции инсомнии препаратом выбора был Валокордин-Доксиламин® из-за страха пациентки перед возможным развитием лекарственной зависимости.

Препарат был назначен в дозировке 25 мг за 30 мин до сна. Для постепенного начала приема новых для себя лекарственных препаратов первые 2 нед. пациентка принимала только Доксиламин, а затем на фоне хорошей переносимости начала прием Пропранолола.

На повторном приеме через 3 нед. пациентка сообщила об улучшении своего состояния: время засыпания субъективно уменьшилось, а ночные пробуждения стали гораздо реже. По шкале выраженности инсомнии – 7 баллов из 28 (отсутствует клинически значимая инсомния). С последнего приема у пациентки было 7 дней с головной болью, которая в течение часа купировалась Суматриптаном и дважды Ибупрофеном. На момент приема пациентка принимала 80 мг Пропранолола в сутки в два приема без выраженных побочных эффектов. Пациентке была рекомендована постепенная отмена препарата Валокордин-Доксиламин® и продолжение профилактической терапии мигрени.

К моменту повторного приема через 3 мес. от начала терапии частота мигрени уменьшилась более чем на 50% (до 6 дней в месяц). Кроме того, ее тяжесть мигрени начала снижаться (MIDAS 6 баллов). Пациентка не отмечала проблем с длительностью и качеством сна. Ей было рекомендовано соблюдать гигиену сна и немедикаментозную профилактику и продолжить прием профилактической терапии мигрени до 1 года.

В данном клиническом наблюдении пациентка отметила значительное уменьшение дней с мигренью на фоне улучшения качества и длительности сна при приеме препарата Валокордин-Доксиламин®. Мы можем предполагать, что имеющаяся инсомния могла ухудшать течение мигрени, приводя к учащению приступов. Т. к. в первые две недели пациентка принимала только Валокордин-Доксиламин® и начала прием Пропранолола позже, возможно предположить, что соблюдение гигиены сна в

сочетании с препаратом Валокордин-Доксиламин улучшило качество сна и тем самым снизило частоту приступов головной боли.

Учитывая имеющиеся дополнительные жалобы на сон, антидепрессант Амитриптилин в качестве профилактического лечения мигрени в данном случае также мог бы улучшить состояние пациентки, однако из-за ее страха вновь ощутить выраженные побочные эффекты назначить антидепрессанты не представлялось возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность связи между мигренью и нарушениями сна подчеркивается данными эпидемиологических исследований, их коморбидностью в клинической практике и наличием общих функционально-анатомических путей. Тем не менее доказано, что эта связь является разносторонней и сложной, и, хотя в последние годы многие исследования улучшили наши знания о ней, все еще существуют пробелы, которые необходимо устранить.

Несмотря на то что взаимосвязь мигрени и нарушений сна, по-видимому, зависит от вида последних, сообщается о высокой распространенности и коморбидности этих состояний. Взаимное влияние мигрени и инсомнии друг на друга должно побудить врачей к рутинному опросу пациентов с мигренью о качестве их сна. Диагностика и лечение коморбидных нарушений сна должны проводиться у всех пациентов с мигренью, т. к. улучшение качества и длительности сна, согласно имеющимся данным, способствует также снижению частоты и интенсивности головной боли. Продемонстрированный нами клинический случай также подтверждает эти данные.



Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2021
Принята в печать / Accepted 05.02.2021

Список литературы / References

- Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6(2):97–111. doi: 10.1053/smr.2002.0186.
- Вейн А.М., Хехт К. Сон человека: Физиология и патология. М.: Медицина; 1989. Veyn A.M., Khekht K. *Human sleep: Physiology and pathology.* Moscow: Medicine; 1989. (In Russ.)
- Sateia M.J. International classification of sleep disorders – third edition. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
- Ohayon M.M. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *J Psychiatr Res.* 1997;31(3):333–346. doi: 10.1016/S0022-3956(97)00002-2.
- Acquavella J., Mehra R., Bron M., Suominen J.M.-H., Hess G.P. Prevalence of narcolepsy, other sleep disorders, and diagnostic tests from 2013–2016: insured patients actively seeking care. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(8):1255–1263. doi: 10.5664/jcsm.8482.
- Hornyk M., Feige B., Riemann D., Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev.* 2006;10(3):169–177. doi: 10.1016/j.smr.2005.12.003.
- Vahia V.N. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry.* 2013;55:220–223. doi: 10.4103/0019-5545.117131.
- Dodick D.W., Eross E.J., Parish J.M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache.* 2003;43(3):282–292. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03055.x.
- Holland P.R., Barloese M., Fahrenkrug J. PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. *J Headache Pain.* 2018;19:20. doi: 10.1186/s10194-018-0844-4.
- Tiseo C., Vacca A., Felbush A., Filimonova T., Gai A., Glasyrina T. et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain.* 2020;21:126. doi: 10.1186/s10194-020-01192-5.
- Lautenbacher S., Kundermann B., Krieg J.C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev.* 2006;10(5):357–369. doi: 10.1016/j.smr.2005.08.001.
- Tomim D.H., Pontarolla F.M., Bertolini J.F., Arase M., Tobaldini G., Lima M.M.S., Fischer L. The Pronociceptive Effect of Paradoxical Sleep Deprivation in Rats: Evidence for a Role of Descending Pain Modulation Mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2016;53:1706–1717. doi: 10.1007/s12035-014-9059-0.
- Schrimpf M., Liegl G., Boeckle M., Leitner A., Geisler P., Pieh C. The effect of sleep deprivation on pain perception in healthy subjects: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2015;16(11):1313–1320. doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.022.
- Panconesi A. Serotonin and migraine: A reconsideration of the central theory. *J Headache Pain.* 2008;9:267–276. doi: 10.1007/s10194-008-0058-2.
- Foo H., Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Med Rev.* 2003;7(2):145–154. doi: 10.1053/smr.2002.0224.
- Vecchia D., Pietrobon D. Migraine: A disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci.* 2012;35(8):507–520. doi: 10.1016/j.tins.2012.04.007.
- Murina N., Krashin D.L., Lucas S. Vascular Risk in Migraineurs: Interaction of Endothelial and Cortical Excitability Factors. *Headache.* 2014;54(3):583–590. doi: 10.1111/head.12304.
- Alstadhaug K.B. Histamine in Migraine and Brain. *Headache.* 2014;54(2):246–259. doi: 10.1111/head.12293.
- Worm J., Falkenberg K., Olesen J. Histamine and migraine revisited: Mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain.* 2019;20:30. doi: 10.1186/s10194-019-0984-1.
- Schuh-Hofer S., Richter M., Geworski L., Villringer A., Israel H., Wenzel R. et al. Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs. *J Neurol.* 2007;254:789. doi: 10.1007/s00415-006-0444-0.

21. Drummond P.D. Tryptophan depletion increases nausea, headache and photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1225–1233. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01212.x.
22. Supornsilpchai W., Sanguanrangsirikul S., Maneesri S., Srikiatkachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache*. 2006;46(1):34–39. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00310.x.
23. Akerman S., Goadsby P.J. Dopamine and migraine: Biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007;27(11):1308–1314. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01478.x.
24. Stehlik R., Arvidsson L., Ulfberg J. Restless Legs Syndrome Is Common among Female Patients with Fibromyalgia. *Eur Neurol*. 2009;61:107–111. doi: 10.1159/000180313.
25. Holland P.R. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2014;34(10):725–744. doi: 10.1177/0333102414541687.
26. Holland P., Goadsby P.J. The hypothalamic orexinergic system: Pain and primary headaches. *Headache*. 2007;47(6):951–962. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00842.x.
27. Robert C., Bourgeois L., Arreto C.D., Condes-Lara M., Nosedá R., Jay T., Villanueva L. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci*. 2013;33(20):8827–8840. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0439-13.2013.
28. Ødegård S.S., Engstrøm M., Sand T., Stovner L.J., Zwart J.-A., Hagen K. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J Headache Pain*. 2010;11:197–206. doi: 10.1007/s10194-010-0201-8.
29. Zhu Z., Fan X., Li X., Tan G., Chen L., Zhou J. Prevalence and predictive factors for poor sleep quality among migraineurs in a tertiary hospital headache clinic. *Acta Neurol Belg*. 2013;113:229–235. Available at: file:///C:/Users/Maria/Downloads/Zhu2013_Article_PrevalenceAndPredictiveFactors.pdf.
30. Karthik N., Sinha S., Taly A., Kulkarni G.B., Ramachandiraiah C.T., Rao S. Alteration in polysomnographic profile in 'migraine without aura' compared to healthy controls. *Sleep Med*. 2013;14(2):211–214. Available at: <https://sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945712003978>.
31. Lee S.H., Kang Y., Cho S.J. Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *J Headache Pain*. 2017;18:77. doi: 10.1186/s10194-017-0779-1.
32. Song T.J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Poor sleep quality in migraine and probable migraine: A population study. *J Headache Pain*. 2018;19:58. doi: 10.1186/s10194-018-0887-6.
33. Sengul Y., Sengul H.S., Bakim B., Yucekaya S.K., Yucel S., Akgun M. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in migraine: A comparison between comorbidities and disability. *Sleep Biol Rhythms*. 2015;13(1):76–84. doi: 10.1111/sbr.12087.
34. Cho S., Lee M.J., Park H.R., Kima A., Joo E.Y., Chung C.S. Effect of sleep quality on headache-related impact in primary headache disorders. *J Clin Neurol*. 2020;16(2):237–244. doi: 10.3988/jcn.2020.16.2.237.
35. Song T.J., Yun C.H., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Chu M.K. Short sleep duration and poor sleep quality among migraineurs: A population-based study. *Cephalalgia*. 2018;38:855–864. doi: 10.1177/0333102417716936.
36. Lin Y.K., Lin G.Y., Lee J.T., Lee M.S., Tsai C.K., Hsu Y.W. et al. Associations between Sleep Quality and Migraine Frequency. *Medicine*. 2016;95(17):3554. doi: 10.1097/MD.0000000000003554.
37. Buse D.C., Rains J.C., Pavlovic J.M., Fanning K.M., Reed M.L., Adams A.M., Lipton R.B. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(1):32–45. doi: 10.1111/head.13435.
38. Duman T., Dede Ö., Saydaoglu G., Uludiz D. Sleep changes during prophylactic treatment of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(3):298–302. doi: 10.4103/0972-2327.160084.
39. Evers S. Special issue on headache and sleep. *Cephalalgia*. 2014;34(10):723–724. doi: 10.1177/0333102414543504.
40. Peres M.F.P., Zukerman E., da Cunha Tanuri F., Moreira F.R., Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004;63(4):757. doi: 10.1212/01.WNL.0000134653.35587.24.
41. Gilman D.K., Palermo T.M., Kabbouche M.A., Hershey A.D., Powers S.W. Primary headache and sleep disturbances in adolescents. *Headache*. 2007;47(8):1189–1194. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00885.x.
42. Miller V.A., Palermo T.M., Powers S.W., Scher M.S., Hershey A.D. Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache*. 2003;43(4):362–368. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03071.x.
43. Kim J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Excessive daytime sleepiness is associated with an exacerbation of migraine: A population-based study. *J Headache Pain*. 2016;17(1):62. doi: 10.1186/s10194-016-0655-4.
44. Suzuki K., Miyamoto M., Miyamoto T., Inoue Y., Matsui K., Nishida S. et al. The Prevalence and Characteristics of Primary Headache and Dream-Enacting Behaviour in Japanese Patients with Narcolepsy or Idiopathic Hypersomnia: A Multi-Centre Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015;10:e0139229. doi: 10.1371/journal.pone.0139229.
45. Scher A.I., Lipton R.B., Stewart W.F. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003;60(8):1366–1368. doi: 10.1212/01.WNL.0000055873.71552.51.
46. Manfredini D., Winocur E., Guarda-Nardini L., Paesani D., Lobbezoo F. Epidemiology of Bruxism in Adults: A Systematic Review of the Literature. *J Orofac Pain*. 2013;27(2):99–110. doi: 10.11607/jop.921.
47. Suzuki K., Miyamoto T., Miyamoto M., Suzuki S., Watanabe Y., Takashima R., Hirata K. Dream-enacting behaviour is associated with impaired sleep and severe headache-related disability in migraine patients. *Cephalalgia*. 2013;33(10):868–878. doi: 10.1177/0333102413477742.
48. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–1235. doi: 10.1056/nejm199304293281704.
49. Durán J., Esnaola S., Rubio R., Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3):685–689. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2005065.
50. Loh N.K., Dinner D.S., Foldvary N., Skobieranda F., Yew W.W. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? *Arch Intern Med*. 1999;159(15):1765–1768. doi: 10.1001/archinte.159.15.1765.
51. Jensen R., Olsborg C., Salvesen R., Torbergsen T., Bekkelund S.I. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand*. 2004;109(3):180–184. doi: 10.1046/j.1600-0404.2003.00201.x.
52. Kristiansen H.A., Kværner K.J., Akre H., Overland B., Russell M.B. Migraine and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain*. 2011;12(1):55–61. doi: 10.1007/s10194-010-0268-2.
53. Rasmussen B.K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*. 1993;53(1):65–72. doi: 10.1016/0304-3959(93)90057-V.
54. Bruni O., Russo P.M., Violani C., Guidetti V. Sleep and migraine: An actigraphic study. *Cephalalgia*. 2004;24(2):134–139. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00657.x.
55. Kallweit U., Hidalgo H., Uhl V., Guidetti V. Continuous positive airway pressure therapy is effective for migraines in sleep apnea syndrome. *Neurology*. 2011;76:1189–1191. doi: 10.1212/WNL.0b013e318212aad0.
56. Kim J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: A population-based study. *J Headache Pain*. 2019;19(1):86. doi: 10.1186/s10194-018-0916-5.
57. Yeung W.F., Chung K.F., Wong C.Y. Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women. *J Headache Pain*. 2010;11(3):187–195. doi: 10.1007/s10194-010-0199-y.
58. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–349. doi: 10.5664/jcsm.6470.
59. Jacobs G.D., Pace-Schott E.F., Stickgold R., Otto M.W. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: A randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1888–1896. doi: 10.1001/archinte.164.17.1888.
60. Morin C.M., Vallières A., Guay B., Ivers H., Savard J., Mérette C. et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(19):2005–2015. doi: 10.1001/jama.2009.682.
61. Arnedt J.T., Cuddihy L., Swanson L.M., Pickett S., Aikens J., Chervin R.D. Randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep*. 2013;36(3):353–362. doi: 10.5665/sleep.2448.
62. Vincent N., Lewycky S. Logging on for better sleep: RCT of the effectiveness of online treatment for insomnia. *Sleep*. 2009;32(6):807–815. doi: 10.1093/sleep/32.6.807.
63. Holmqvist M., Vincent N., Walsh K. Web- vs. telehealth-based delivery of cognitive behavioral therapy for insomnia: A randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2014;15(2):187–195. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.013.
64. Espie C.A., Emsley R., Kyle S.D., Gordon C., Drake C.L., Siriwardena A.N. et al. Effect of Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Health, Psychological Well-being, and Sleep-Related Quality of Life: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(1):21–30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2745.
65. Smitherman T.A., Walters A.B., Davis R.E., Ambrose B.E., Roland M., Houle T.T., Rains J.C. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine with Comorbid Insomnia. *Headache*. 2016;56(2):276–291. doi: 10.1111/head.12760.
66. Calhoun A.H., Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache*. 2007;47(8):1178–1183. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00780.x.
67. Sastre y Hernández M.S., Hentschel H.D., Fichte K. Comparative Efficacy of Lormetazepam (Noctamid®) and Diazepam (Valium®) in 100 Out-Patients with Insomnia. *J Int Med Res*. 1981;9(3):199–202. doi: 10.1177/030006058100900309.
68. Macphail I., Ogilvie W.A., Purvis C.R. Comparison of Diazepam and Flurazepam in the Treatment of Insomnia in General Practice. *J Int Med Res*. 1979;7(5):401–403. doi: 10.1177/030006057900700512.
69. Walsh J.K., Thomas R. Pharmacologic Treatment of Insomnia: Benzodiazepine Receptor Agonists. In: Kryger M., Roth T., Dement W. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Elsevier; 2016. pp. 832–841. Available at: <https://elsevier.com/books/principles-and-practice-of-sleep-medicine/kryger/978-0-323-24288-2>.
70. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. doi: 10.1111/jsr.12594.
71. Mieda M., Tsujino N., Sakurai T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/wakefulness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:57. doi: 10.3389/fendo.2013.00057.

72. Everitt H., Baldwin D.S., Stuart B., Lipinska G., Mayers A., Malizia A.L. et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD010753. doi: 10.1002/14651858.CD010753.pub2.
73. Krystal A.D., Richelson E., Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev*. 2013;17(4):263–272. doi: 10.1016/j.smrv.2012.08.001.
74. Vande Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2012;52(6):e210–e219. doi: 10.1331/JAPhA.2012.12051.
75. Erman M.K., Erwin C.W., Gengo F.M., Jamieson A.O., Lemmi H., Mahowald M.W. et al. Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(2):169–176. doi: 10.1002/hup.238.
76. Smith G.M., Smith P.H. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(5):549–557. doi: 10.1038/clpt.1985.87.
77. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361–383. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.
78. Krystal A.D., Goforth H.W., Roth T. Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(3):150–160. doi: 10.1097/YIC.0b013e3282f39703.
79. Freitag F., Diamond S., Lyss H., Diamond M., Urban G., Pepper B. MIDAS as a healthcare utilization tool in the challenging patient. *Cephalalgia*. 2000;20:365.
80. 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.

Информация об авторах:

Ващенко Нина Владимировна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; e-mail: nina.vashch@gmail.com

Кожев Алексей Иванович, студент, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: alexkozhevs@gmail.com

Азимова Юлия Эдвардовна, к.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; e-mail: azimova.j@mail.ru

Information about the authors:

Nina V. Vashchenko, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; University Headache Clinic; 2/1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; e-mail: nina.vashch@gmail.com

Alexey I. Kozhev, Medical Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: alexkozhevs@gmail.com

Julia E. Azimova, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic; 2/1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; e-mail: azimova.j@mail.ru

Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные данные)

М.М. Баранова, ORCID: 0000-0002-5264-337X, e-mail: baranovamarina103@gmail.com

Н.В. Муравьева, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: muravjeva@mail.ru

Б.С. Белов[✉], ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Данные о частоте коморбидных инфекций (КИ) у больных спондилоартритами (СПА) немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования. Оценить частоту и структуру КИ у больных СПА, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в ходе одномоментного ретроспективного исследования.

Материалы и методы. В исследование включены 205 больных СПА: 119 мужчин, 86 женщин, возраст пациентов составил $39,02 \pm 12,2$ лет, продолжительность заболевания – $129,3 \pm 104,3$ мес. У 133 пациентов диагностирован анкилозирующий спондилит, у 55 – псориатический артрит, у 1 – спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона, у 16 – недифференцированный спондилоартрит. Большинство больных, наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами, получали глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты. Пациенты были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. Дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Результаты и обсуждение. 20% больных сообщили о более частом развитии КИ после дебюта СПА. 28,7% пациентов отметили более тяжелое течение ранее наблюдавшихся КИ. Временная отмена терапии в связи с развитием КИ имела место у 25,4% больных. Обострение СПА после перенесенной КИ было диагностировано у 40% пациентов. В целом лидирующее место в структуре КИ занимали инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, второе место принадлежало герпес-вирусным инфекциям. Серьезные КИ составили 6,8% от всех случаев КИ. У больных СПА, получающих иммуносупрессивную терапию, отмечено увеличение частоты острого назофарингита, синусита, острого бронхита, пневмонии и герпес-вирусных инфекций. Вместе с тем случаи КИ также зарегистрированы у пациентов, никогда не получавших иммуносупрессивные препараты.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об актуальности проблемы КИ при СПА. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с целью поиска значимых факторов риска КИ, изучения их взаимосвязи с клиническими характеристиками и влияния на течение СПА.

Ключевые слова: коморбидные инфекции, спондилоартриты, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, иммуносупрессивная терапия, генно-инженерные биологические препараты

Благодарности. Настоящая статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности лекарственной терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Для цитирования: Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные данные). *Медицинский совет*. 2021;(2):122–126. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-122-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The frequency and structure of comorbid infections in patients with spondyloarthritis (preliminary own data)

Marina M. Baranova, ORCID: 0000-0002-5264-337X, e-mail: baranovamarina103@gmail.com

Natalia V. Muravyeva, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: muravjeva@mail.ru

Boris S. Belov[✉], ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Data on the frequency of comorbid infections (CI) in patients with spondyloarthritis (SpA) are few and contradictory. **Objective.** The aim of the study was to study the frequency and structure of CI in the inpatient population of SpA patients in the course of a one-moment retrospective study.

Subjects and methods. The study included 205 patients with SPA: 119 men, 86 women, the age of patients was 39.02 ± 12.2 years, the duration of the disease was 129.3 ± 104.3 months. Ankylosing spondylitis was diagnosed in 133 patients, psoriatic arthritis – in 55, spondyloarthritis associated with Crohn's disease – in 1, undifferentiated spondyloarthritis – in 16. Most patients, along with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, received glucocorticoids, basic anti-inflammatory drugs, and biological drugs. Patients were interviewed by a research doctor with the completion of a unified questionnaire, additional data were obtained from medical documentation.

Results. 20% of patients reported more frequent CI development after the SpA debut. 28.7% of patients reported a more severe course of previously observed CI. Temporary discontinuation of therapy due to the development of CI occurred in 25.4% of patients. Exacerbation of SpA after CI was diagnosed in 40% of patients. In general, the leading place in the structure of CI was

occupied by infections of the respiratory tract and ENT-organs, the second place belonged to herpes-viral infections. Serious CI accounted for 6.8% of all cases of CI. In SpA patients receiving immunosuppressive therapy, there was an increase in the frequency of acute nasopharyngitis, sinusitis, acute bronchitis, pneumonia and herpes-viral infections. However, cases of CI have also been reported in patients who have never received immuno-suppressive drugs.

Conclusion. The data obtained indicate the importance of the problem of CI in SpA. Further studies are needed on large samples of patients in order to find significant risk factors for CI, study their relationship with clinical characteristics and influence on the course of SpA.

Keywords: comorbid infections, spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, immunosuppressive therapy, biological agents

Acknowledgments. This article has been prepared as part of research paper on the topic: Comorbid Infections in Rheumatic Diseases and Safety Problems of Drug Therapy (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

For citation: Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S. The frequency and structure of comorbid infections in patients with spondyloarthritis (preliminary own data). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):122–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-122-126.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфекционных заболеваний в XXI в. по-прежнему остается актуальной как в медицинском, так и в социальном плане. Яркой иллюстрацией этому может служить глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванная SARS-CoV-2. Возникнув в декабре 2019 г. как локальная вспышка в г. Ухане (провинция Хубэй, Китай), уже в конце января 2020 г. эта инфекция распространилась далеко за пределы страны и была признана чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а в начале марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии [1].

Эксперты EULAR, мнение которых разделяют отечественные ученые-ревматологи, включили инфекции в перечень коморбидной патологии, которая, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими нозологиями, оказывает влияние на течение и исход иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и, следовательно, требует тщательного мониторинга и профилактики. При этом подчеркивается, что увеличение частоты коморбидных инфекций (КИ) у пациентов с ИВРЗ, по сравнению с популяцией, обусловлено как факторами, связанными непосредственно с самим заболеванием, так и с проводимой терапией [2, 3]. Хорошо известно, что у больных ревматоидным артритом (РА) применение иммуносупрессивной терапии ассоциируется с высоким риском развития КИ разнообразной природы и локализации. Многочисленные зарубежные исследования и собственный опыт, подтверждающие эти положения, были освещены нами в ранее опубликованных работах [4–7].

Особый интерес представляет изучение частоты и структуры КИ у больных спондилоартритами (СпА), в частности анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА). У больных СпА в целом наблюдается повышенный риск развития инфекций при использовании любых ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ИФНО-α). Это подтверждается данными метаанализа (включено 24 996 пациентов), в котором показано, что применение ИФНО-α у больных ИВРЗ (в т. ч. РА, АС, ПсА) значительно повышает риск развития любой инфекции на

20%, серьезной КИ (СКИ) – на 40%, туберкулеза (ТБ) – на 250% [8]. Вместе с тем другие исследователи не выявили значимых различий в частоте КИ при использовании ИФНО-α у больных СпА [9, 10]. Более того, по мнению некоторых авторов, больные АС менее подвержены инфекциям на фоне терапии ИФНО-α, что объясняется более молодым возрастом пациентов, а также меньшей частотой назначения глюкокортикоидов (ГК) и синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) [11]. Следует подчеркнуть, что сведения о частоте и структуре КИ у больных СпА в отечественной литературе отсутствуют. В то же время экстраполировать данные зарубежных исследований на российскую когорту больных представляется не совсем корректным из-за демографических, социальных и прочих различий. Цель настоящего исследования – оценить частоту и структуру КИ у больных СпА, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 205 больных СпА: 119 мужчин, 86 женщин, возраст пациентов составил $39,02 \pm 12,2$ лет, продолжительность заболевания – $129,3 \pm 104,3$ мес. Все больные были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. При необходимости дополнительную информацию получали из медицинской документации.

У 133 пациентов диагностирован АС, у 55 – ПсА, у 1 – спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона, у 16 – недифференцированный спондилоартрит. 59% больных имели высшее образование. Никто из пациентов не употреблял алкоголь на регулярной основе, 123 человека никогда не курили. Индекс коморбидности Чарлсона, равный 0, имели 97 пациентов, 1 – 51 пациент, 2 – 25 пациентов, 3 – 15 пациентов, 4 – 10 пациентов, 5 и более – 7 пациентов.

Как видно из *табл. 1*, большинство больных, наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), получали ГК, метотрексат (МТ), сульфасалазин (СУЛЬФ), лефлуномид (ЛЕФ), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (ИФНО-α, ингибиторы интерлейкина-иЛ 12/23, иЛ 17).

- **Таблица 1.** Медикаментозная терапия у больных СпА (n = 205)
 ● **Table 1.** Drug therapy in patients with SpA (n = 205)

Препарат	Количество больных, принимающих препарат	Количество больных, не принимающих препарат	Длительность приема препарата, мес.
НПВП	205		
ГК, средняя доза в пересчете на преднизолон, мг/сут: менее 7,5	68	137	239,5 ± 65,8
7,5–30	24		
более 30	43		
МТ	110	95	32,9 ± 46,7
СУЛЬФ	124	81	21,2 ± 32,2
ЛЕФ	15	190	24,0 ± 46,7
ГИБП:	64	141	21,7 ± 23,5
иФНО-α	85		
иИЛ-12/23	3		
иИЛ-17	16		

Статистическую обработку материала методом описательной статистики проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом лидирующее место в структуре КИ у больных СпА занимали инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, второе место принадлежало герпес-вирусным инфекциям (табл. 2).

СКИ (т. е. потребовавшие госпитализации и/или внутривенного введения антибактериальных препаратов) составили 6,8% от всех случаев КИ. При этом наиболее частой СКИ являлась пневмония, в т. ч. вызванная вирусом SARS-CoV-2, – 14 случаев. Остальные СКИ были представлены инфекциями ЛОР-органов (11 случаев), COVID-19 без поражения легких (9 случаев) и инфекциями иных локализаций (14 случаев).

Мы проанализировали особенности течения СпА на фоне КИ, а также возможную связь КИ с проводимой терапией. 20% больных сообщили о более частом развитии КИ после дебюта СпА. 7% пациентов отметили более тяжелое течение ранее наблюдавшихся КИ. Временная отмена терапии в связи с развитием КИ имела место у 25,4% больных. Обострение СпА после перенесенной КИ было диагностировано у 40% пациентов.

Особый интерес представляют данные о роли иммуносупрессивных препаратов в развитии КИ. В целом у больных СпА, получающих иммуносупрессивную терапию, отмечено увеличение частоты острого назофарингита, синусита, острого бронхита, пневмонии и герпес-вирусных инфекций. Вклад конкретного препарата или сочетания препаратов в развитие КИ представлен в табл. 3.

Так, наиболее часто КИ были диагностированы у больных, получавших монотерапию МТ, либо терапию, включающую МТ, иФНО-α, ГК. Следует подчеркнуть, что инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов чаще всего развивались у пациентов, получавших указанные схемы лечения, в то

- **Таблица 2.** Структура КИ у больных СпА (n = 205)
 ● **Table 2.** CI profile in patients with SpA (n = 205)

КИ	Число случаев
Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов:	397
Острый назофарингит	166
Тонзиллит	74
Острый бронхит	34
Синусит	33
Грипп	31
Пневмония (в т. ч. вызванная вирусом SARS-CoV-2)	29 (9)
Отит	25
Туберкулез легких	5
Герпес-вирусные инфекции	109
Микозы	50
Инфекции мочевыводящих путей	47
Конъюнктивит/блефарит	37
Инфекции половых органов	15
Инфекции кожи	14
Кишечные инфекции	13
COVID-19 без поражения легких	10
Инфекции нервной системы	2
Инфекции костей	2
Хронический гепатит В	1
Хронический гепатит С	1
ВИЧ-инфекция	1
Корь во взрослом возрасте	1
Краснуха во взрослом возрасте	1

- **Таблица 3.** Число случаев КИ на фоне иммуносупрессивной терапии

- **Table 3.** Incidence of CIs in patients receiving immunosuppressive therapy

Препарат/сочетание препаратов	Число случаев КИ	Число случаев СКИ
МТ	148	8
ГК	64	8
иФНО-α	23	3
иИЛ-17	4	0
иИЛ-12/23	3	0
МТ/ГК	59	1
МТ/иФНО-α	72	6
МТ/ГК/иФНО-α	89	6
ГК/иФНО-α	24	6

время как герпес-вирусные инфекции – у больных, получавших монотерапию МТ или терапию, включающую МТ и ГК. ТБ легких был диагностирован у 2 пациентов на фоне терапии инфликсимабом, у одного – на фоне приема МТ.

Вместе с тем 215 случаев КИ (в т. ч. 16 СКИ) зарегистрированы у больных, не получавших иммуносупрессивную терапию. При этом в структуре КИ также преобладали инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов. Следует отметить, что у 2 пациентов данной группы был документирован ТБ легких.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время зарубежные исследования, касающиеся частоты и структуры КИ у больных СпА, немногочисленны, фрагментарны и противоречивы, а в отечественной литературе вообще отсутствуют. Поэтому мы предприняли попытку получить собственные данные по указанной проблеме.

По нашим данным, у 205 больных СпА диагностирован 701 случай КИ, из них СКИ – 48. При этом ведущее место в структуре КИ занимали инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, что сопоставимо с данными ряда исследователей [12, 13]. Наиболее частой СКИ в нашем исследовании являлась пневмония. Сходные данные были получены другими авторами [14–16]. Напротив, Z. Xu et al. [17], G.R. Burmester et al. [18] продемонстрировали низкую частоту СКИ, в т. ч. пневмонии, у больных СпА.

По данным D. Wallis et al. [12], риск развития КИ у больных СпА нарастает при использовании сБПВП, но не иФНО- α [12]. В то же время показано, что применение иФНО- α у больных ИВРЗ (в т. ч. РА, АС, ПсА) значительно повышает риск развития любой инфекции [8]. Полученные нами предварительные данные не позволяют сделать однозначный вывод по этому вопросу, вследствие чего требуется дальнейший набор материала.

Как известно, практически любой ГИБП (в большей или меньшей степени) может приводить к развитию ТБ. Опасность развития ТБ на фоне биологической терапии (особенно иФНО- α) непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции и, следовательно, актуальна для России [19]. В нашем исследовании ТБ легких был диагностирован у 5 больных СпА: у 2 пациентов, получавших иФНО- α , и у 2 человек, не получавших иммуносупрессивную терапию, что не стало сюрпризом.

По нашим данным, герпес-вирусные инфекции составили 15,5% от всех КИ. При этом большинство случаев (71%) были диагностированы у больных, получавших

иммуносупрессивные препараты, главным образом МТ, а также МТ и ГК. Сходные данные показали другие исследователи [20, 21]. Напротив, по мнению D.-H. Lim et al. [22], наиболее часто герпес-вирусные инфекции встречаются у пациентов, получающих иФНО- α и сБПВП, но не ГК.

Весьма важным представляется выявление случаев КИ (в т. ч. СКИ) у больных СпА, никогда не получавших иммуносупрессивные препараты, что сопоставимо с данными других авторов [12]. Этот факт подтверждает возможность развития инфекций у больных СпА вследствие самого аутоиммунного процесса [2, 3].

Мы не анализировали роль других препаратов в развитии КИ из-за малого числа наблюдений, а также значение возраста, пола, индекса коморбидности Чарлсона, статуса курения и иных факторов риска инфекционных осложнений. Данный анализ является предметом наших дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предварительные данные нашей работы свидетельствуют, что проблема КИ при СпА заслуживает самого серьезного внимания. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках пациентов с целью поиска значимых факторов риска КИ, оценки их взаимосвязи с клиническими характеристиками и влияния на течение СпА. Вместе с тем представляется чрезвычайно важным изучение эффективности и безопасности вакцинации у данной категории больных, в первую очередь против пневмококковой инфекции и гриппа. Полученные данные позволяют предупреждать развитие КИ у больных СпА и тем самым полноценно использовать имеющиеся в арсенале ревматологов иммуносупрессивные препараты для успешного контроля над заболеванием.



Поступила / Received 13.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2021

Принята в печать / Accepted 04.02.2021

Список литературы

- Белов Б.С., Каратеев А.Е. COVID-19: новый вызов ревматологам. *Современная ревматология*. 2020;14(2):110–116. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116.
- Лила А.М., Олюнин Ю.А., Гордеев А.В. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. *Современная ревматология*. 2020;14(2):7–13. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13.
- Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(1–2):50–57. doi: 10.24411/0235W2990W2019W10009.
- Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом: современные аспекты. *Медицинский совет*. 2016;11(1):106–116. doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-106-116.
- Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens. *Современная ревматология*. 2019;13(3):102–108. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-102-108.
- Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М. Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2018;12(1):47–54. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-47-54.
- Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Соловьев С.К., Ананьева Л.П., Попкова Т.В. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Медицинский совет*. 2019;9(9):86–91. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91.
- Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., González-Lorenzo M., Bastianpillai A.J. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Exp Opin Drug Saf*. 2016;15(15):11–34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
- Fouque-Aubert A., Jette-Paulin L., Combescure C., Basch A., Tebib J., Gossec L. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1756–1761. doi: 10.1136/ard.2008.098822.
- Wang S., He Q., Shuai Z. Risk of serious infection in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):439–450. doi: 10.1007/s10067-017-3966-1.
- Wronski J., Fiedor P. The safety profile of tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis: are TNF inhibitors safer than we thought? *J Clin Pharmacol*. 2019;59(4):1–18. doi: 10.1002/jcph.1348.
- Wallis D., Thavaneswaran A., Haroon N., Ayeaer R., Inman R.D. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):152–156. doi: 10.1093/rheumatology/keu255.
- Combe B., Rahman P., Kameda H., Cañete J.D., Gallo G., Agada N. et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0.
- Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Sebastiani M., Panetta V., Salaffi F., Iannone F. et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):649–655. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30767865>.
- Chung H.Y., Tam L.S., Chan S.C.W., Cheung J.P.Y., Wong P.Y., Ciang C.O. et al. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20962618. doi: 10.1177/1759720X20962618.

16. Cecconi M., Ranza R., Tilton D.C., Moraes J.C.B., Bertolo M., Bianchi W. et al. Incidence of infectious adverse events in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis on biologic drugs – data from the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(2):73–78. doi: 10.1097/RHU.0000000000000935.
17. Xu Z., Xu P., Fan W., Yang G., Wang J., Cheng Q., Yu M. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3491–3500. doi: 10.3892/etm.2017.5003.
18. Burmester G.R., Gordon K.B., Rosenbaum J.T., Arikian D., Lau W.L., Li P. et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther.* 2020;37(1):364–380. doi: 10.1007/s12325-019-01145-8.
19. Муравьева Н.В., Белов Б.С., Баранова М.М., Коротаева Т.В. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему. *Современная ревматология.* 2020;14(4):103–110. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110.
20. Wong S.C.T., Li I.W.S., Ng A.H.Y., Lau C.S., Chung H.Y. Risk of cutaneous herpes zoster in patients with spondyloarthritis treated with conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):189–196. doi: 10.1111/1756-185X.13694.
21. Hagberg K.W., Persson R., Vasilakis-Scaramozza C., Niemcryk S., Peng M., Paris M. et al. Herpes Zoster, hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Epidemiol.* 2020;12:153–161. doi: 10.2147/CLEP.S239511.
22. Lim D.H., Kim Y.J., Kim S.O., Hong S., Lee C.K., Yoo B., Kim Y.G. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: analysis of the Korean National Health Insurance Service – sample cohort data-base. *Mod Rheumatol.* 2018;28(1):168–173. doi: 10.1080/14397595.2017.1325034.

References

1. Belov B.S., Karateev A.E. COVID-19: a new challenge for rheumatologists. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):110–116. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116.
2. Lila A.M., Olyunin Yu.A., Gordeev A.V. Assessment of the status of patients with rheumatoid arthritis. Current trends. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):7–13. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13.
3. Belov B.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V. Comorbid infections in rheumatic diseases. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(1–2):50–57. (In Russ.) doi: 10.24411/0235W2990W2019W10009.
4. Belov B.S., Naumtseva M.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V. Biological therapy and infection in rheumatoid arthritis patients: modern aspects. *Meditsinsky sovet = Medical Council.* 2016;11(1):106–116. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-106-116.
5. Belov B.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V. Infectious comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: Status praesens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(3):102–108. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-102-108.
6. Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M. Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1):47–54. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-47-54.
7. Bukhanova D.V., Belov B.S., Tarasova G.M., Soloviev S.K., Ananyeva L.P., Popkova T.V. et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FCIB named after V.A. Nasonova). *Meditsinsky sovet = Medical Council.* 2019;9(9):86–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91.
8. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., González-Lorenzo M., Bastianpillai A.J. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Exp Opin Drug Saf.* 2016;15(15):11–34. doi: 10.1080/14740358.2016.1240783.
9. Fouque-Aubert A., Jette-Paulin L., Combescurie C., Basch A., Tibeb J., Gossec L. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1756–1761. doi: 10.1136/ard.2008.098822.
10. Wang S., He Q., Shuai Z. Risk of serious infection in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):439–450. doi: 10.1007/s10067-017-3966-1.
11. Wronski J., Fiedor P. The safety profile of tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis: are TNF inhibitors safer than we thought? *J Clin Pharmacol.* 2019;59(4):1–18. doi: 10.1002/jcph.1348.
12. Wallis D., Thavaneswaran A., Haroon N., Ayeart R., Inman R.D. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):152–156. doi: 10.1093/rheumatology/keu255.
13. Combe B., Rahman P., Kameda H., Cañete J.D., Gallo G., Agada N. et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0.
14. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Sebastiani M., Panetta V., Salaffi F., Iannone F. et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(4):649–655. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30767865>.
15. Chung H.Y., Tam L.S., Chan S.C.W., Cheung J.P.Y., Wong P.Y., Ciang C.O. et al. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20962618. doi: 10.1177/1759720X20962618.
16. Cecconi M., Ranza R., Tilton D.C., Moraes J.C.B., Bertolo M., Bianchi W. et al. Incidence of infectious adverse events in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis on biologic drugs – data from the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(2):73–78. doi: 10.1097/RHU.0000000000000935.
17. Xu Z., Xu P., Fan W., Yang G., Wang J., Cheng Q., Yu M. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3491–3500. doi: 10.3892/etm.2017.5003.
18. Burmester G.R., Gordon K.B., Rosenbaum J.T., Arikian D., Lau W.L., Li P. et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther.* 2020;37(1):364–380. doi: 10.1007/s12325-019-01145-8.
19. Muravyeva N.V., Belov B.S., Baranova M.M., Korotaeva T.V. Comorbid infections in spondyloarthritis: a modern view on the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(4):103–110. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110.
20. Wong S.C.T., Li I.W.S., Ng A.H.Y., Lau C.S., Chung H.Y. Risk of cutaneous herpes zoster in patients with spondyloarthritis treated with conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):189–196. doi: 10.1111/1756-185X.13694.
21. Hagberg K.W., Persson R., Vasilakis-Scaramozza C., Niemcryk S., Peng M., Paris M. et al. Herpes Zoster, hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Epidemiol.* 2020;12:153–161. doi: 10.2147/CLEP.S239511.
22. Lim D.H., Kim Y.J., Kim S.O., Hong S., Lee C.K., Yoo B., Kim Y.G. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: analysis of the Korean National Health Insurance Service – sample cohort data-base. *Mod Rheumatol.* 2018;28(1):168–173. doi: 10.1080/14397595.2017.1325034.

Информация об авторах:

Баранова Марина Михайловна, аспирант лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: baranovamarina103@gmail.com

Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: belovbor@yandex.ru

Information about the authors:

Marina M. Baranova, Postgraduate Student of Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: baranovamarina103@gmail.com

Natalia V. Muravyeva, Cand. of Sci. (Med.), Research Associate of Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Boris S. Belov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: belovbor@yandex.ru