



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

медицинский совет

2021 | № 10

MEDICAL COUNCIL | МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

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

NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY



Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынина

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,

Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:
Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Прессы России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 июня 2021 г.

Тираж 7 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита ABC

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	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 Юрьевна	
№8	Дерматология/косметология	31.05.2021
	Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	
№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. Аведеев 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:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

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.ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index 115802

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. Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND). The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

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

The Issue was sent to the printer on June 30, 2021.
The circulation is 7,000 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 (Meditinskiy 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	28.02.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	31.03.2021
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	31.03.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Igor'V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	
№8	Dermatology/Cosmetology	31.05.2021
	<i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	
№9	Oncology	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
№10	Neurology/Rheumatology	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№11	Pediatrics	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№12	Polyclinic	31.07.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Pulmonology	31.10.2021
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№17	Pediatrics	31.10.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№18	Otorhinolaryngology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
№21	Polyclinic	30.12.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

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)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира (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)

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

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (эндокринология)

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таранущенко 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 (Триест, 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)

Шляхта 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 RAS, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

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

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

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

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

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltishev 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. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. 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. RAS, Dr. 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*)

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

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

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

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. 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. Sushkov, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

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

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

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

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

Francesco Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

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

E.G. Khilkevich, Dr. 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*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Цереброваскулярные заболевания

- Якубов Р.А., Хайрутдинов А.И., Тарасов Ю.В.,
Валиуллин Д.Х., Якубова В.Т., Комаров Р.Н.,
Щаницын И.Н., Бажанов С.П.
Эффективность и безопасность каротидной
эндартерэктомии в остром периоде
ишемического инсульта 10

- Костенко Е.В., Петрова Л.В., Энеева М.А., Кравченко В.Г.
Актуальные аспекты медицинской реабилитации
пациентов, перенесших транзиторную
ишемическую атаку 22

Терапия боли

Парfenов В.А., Ламкова И.А.

Хроническая скелетно-мышечная поясничная боль:
коморбидные нарушения и терапия 34

Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А.
Лечение острой боли в общей врачебной практике 42

Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И.,
Юхновская Ю.Д.

Применение миорелаксанта толперизона
в клинической практике 52

Парfenов В.А., Прокопович В.С.
Диагноз и лечение острой поясничной боли 60

Невро-психические расстройства

Аронов П.В., Бельская Г.Н., Никифоров И.А.
Современные подходы к диагностике и лечению
тревожных расстройств, ассоциированных
с новой коронавирусной инфекцией 68

Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г.
Клинические аспекты применения
препарата мелатонина 80

Эпилепсия

Пизова Н.В., Пизов А.В.
Некоторые факторы риска развития
когнитивных нарушений у лиц с эпилепсией
и новые возможности терапии 86

Заболевания периферической нервной системы

Бельская Г.Н., Сахарова Е.В.
Алкогольная полиневропатия. Клинические формы
и патогенетически обоснованные подходы к терапии 94

Спастические расстройства

Крылова Л.В., Хасанова Д.Р., Агафонова Н.В.
Современные тенденции в реабилитации пациентов
со спастическим парезом при очаговом поражении
головного мозга 101

Демиелинизирующие заболевания

Попова Е.В., Александров М.И., Трубникова И.А.,
Зейналова С.Р.

Клиническое наблюдение течения COVID-19
у больных рассеянным склерозом на фоне терапии
препаратором окрелизумаб: два клинических случая 108

Ревматология

Чиаскова Н.В., Лила А.М.

Применение биосимиляров как новый подход
к терапии ревматоидного артрита 112

Красавина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В.

Терапевтическая ниша производных
гидрородиной кислоты при остеоартрозе 123

Аронова Е.С., Белов Б.С.

Противоревматические препараты и COVID-19:
разочарования и надежды 134

Хашукоева А.З., Наумов А.В., Мешков А.Д., Рассохина О.В.

Ревматоидный артрит в менопаузе:
вопросов больше, чем ответов 140

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Новикова А.М.

Применение колхицина при подагре 148

Практика

Обухова А.В., Коберская Н.Н., Артемьев Д.В.

Двигательные и речевые нарушения у пациента
с инсультом в вертебробазилярном бассейне
на фоне коронавирусной инфекции
(клиническое наблюдение) 154

Головачева В.А., Головачева А.А., Голубев В.Л.

Практические принципы лечения хронической
неспецифической боли в нижней части спины
и коморбидной хронической инсомнией:
клиническое наблюдение 164

Диссертант

Баранова М.М., Сергеева М.С., Муравьева Н.В., Белов Б.С.

Иммуногенность, безопасность и эффективность
23-валентной пневмококковой полисахаридной
вакцины у больных воспалительными
заболеваниями суставов (предварительные данные). 172

Мошкоева Л.С., Баринов А.Н.

Оптимизация метода диагностики
кардиальной автономной невропатии
при сахарном диабете 2-го типа 178

Content

News, discoveries and events 7

Cerebrovascular diseases

- Yakubov R.A., Khayrtdinov A.I., Tarasov Yu.V., Valiullin D.Kh., Yakubova V.T., Komarov R.N., Shchanitsyn I.N., Bazhanov S.P.
 Efficacy and safety of carotid endarterectomy in the acute phase of ischemic stroke 10
 Kostenko E.V., Petrova L.V., Eneeva M.A., Kravchenko V.G.
 Priorities of medical rehabilitation of patients with recent experience of transient ischemic attack 22

Pain therapy

- Parfenov V.A., Lamkova I.A.
 Chronic musculoskeletal low back pain: comorbid disorders and therapy 34
 Vorob'eva O.V., Morozova T.E., Gertsog A.A.
 Treatment of acute pain in general medical practice 42
 Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I., Yukhnovskaya Y.D.
 Applications of a muscle relaxant (tolperizone) in clinical practice 52
 Parfenov V.A., Prokopovich V.S.
 Diagnosis and treatment of acute lumbar pain 60

Neuropsychiatric disorders

- Aronov P.V., Belskaya G.N., Nikiforov I.A.
 Modern approaches to the diagnosis and treatment of anxiety disorders associated with a new coronavirus infection 68
 Tsenteradze S.L., Poluektov M.G.
 Therapeutic aspects of melatonin applications 80

Epilepsy

- Pizova N.V., Pizov A.V.
 Certain risk factors for the development of cognitive impairment in persons with epilepsy and new therapeutic options 86

Peripheral nervous system diseases

- Belskaya G.N., Sakharova E.V.
 Alcoholic polyneuropathy. Clinical forms and pathogenetically based approaches to therapy 94

Spastic disorders

- Krylova L.V., Khasanova D.R., Agafonova N.V.
 Current trends in the rehabilitation of patients with spastic paresis with focal brain damage 101

Demyelinating diseases

- Popova E.V., Alexandrov M.I., Trubnikova I.A., Zeynalova S.R.
 Clinical observation of the course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis during ocrelizumab therapy: two clinical cases 108

Rheumatology

- Chichasova N.V., Lila A.M.
 The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis 112
 Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V.
 Therapeutic niche of hyaluronic acid derivatives in osteoarthritis 123
 Aranova Eu.S., Belov B.S.
 Antirheumatic drugs and COVID-19: frustrations and hopes 134
 Khashukoeva A.Z., Naumov A.V., Meshkov A.D., Rassokhina O.V.
 Rheumatoid arthritis of menopause: there are more questions than answers 140
 Eliseev M.S., Chikina M.N., Novikova A.M.
 Colchicine for gout 148

Practice

- Obukhova A.V., Koberskaya N.N., Artemev D.V.
 Motor-speech disorders in a patient with a vertebrobasilar stroke affected by coronavirus infection (clinical observation) 154
 Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Golubev V.L.
 Practical guidelines for the treatment of chronic nonspecific low back pain and comorbid chronic insomnia: clinical observation 164

Dissertant

- Baranova M.M., Sergeeva M.S., Muravyeva N.V., Belov B.S.
 Immunogenicity, safety and efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with inflammatory joint diseases (preliminary data) 172
 Moshkhoeva L.S., Barinov A.N.
 Optimization of the method for diagnostics of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus 2 types 178

Эффективность и безопасность каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта

Р.А. Якубов¹✉, ramsesj@yandex.ru, А.И. Хайрутдинов¹, Ю.В. Тарасов¹, Д.Х. Валиуллин¹, В.Т. Якубова¹, Р.Н. Комаров², И.Н. Щаницын³, С.П. Бажанов³

¹ Больница скорой медицинской помощи; 423803, Россия, Республика Татарстан, Набережные Челны, Набережночелнинский проспект, д. 18

² Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

³ Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Чернышевского, д. 148

Резюме

Введение. В настоящее время каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) рекомендуется в сроки до 14 дней после неинвалидизирующего инсульта с целью профилактики повторного инсульта.

Цель. Сравнить непосредственные и отдаленные (1 год) результаты ранней (до 30 дней) и отсроченной (30–180 дней) КЭЭ у больных, перенесших инсульт с различной степенью его тяжести.

Материалы и методы. В исследование включены 88 пациентов, перенесших КЭЭ в ранний период (1-я группа), и 88 пациентов, перенесших КЭЭ в поздний период (2-я группа). Оценивали первичные конечные точки: ипсолатеральный инсульт, инфаркт миокарда, 30-дневную летальность, 30-дневную летальность после операции и любой инсульт или инфаркт (MACE). Вторичные конечные точки: те же показатели через 1 год после операции, а также послеоперационные местные и системные осложнения, рестеноз, изменения неврологического и когнитивного статуса.

Результаты. В сроки до 30 дней ипсолатеральный инсульт наблюдался у 3 пациентов в группе 1 (3,4%), в одном случае он был летальным (1,1%). В течение 12 мес. прослежено 170 из 176 пациентов (96%). Отмечен один летальный инсульт в группе 2 (1,1%). По результатам лечения в раннем и отдаленном периоде группы статистически значимо не различались. В группе 1 выявлено значимое уменьшение выраженности инвалидности (по шкале mRS) при выписке и через год после операции.

Выводы. Не выявлено различий в послеоперационной 30-дневной и отдаленной летальности, в развитии инсульта или инфаркта миокарда при ранней и отсроченной КЭЭ, что подтверждает целесообразность раннего выполнения КЭЭ. Через год после операции значимое улучшение неврологического статуса по шкале mRS отмечено только в группе ранних операций.

Ключевые слова: стеноз сонной артерии, ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, транзиторная ишемическая атака, временной интервал, восстановление неврологического статуса, отдаленный период наблюдения, осложнения

Для цитирования: Якубов Р.А., Хайрутдинов А.И., Тарасов Ю.В., Валиуллин Д.Х., Якубова В.Т., Комаров Р.Н., Щаницын И.Н., Бажанов С.П. Эффективность и безопасность каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта.

Медицинский совет. 2021;(10):10–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-10-20>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of carotid endarterectomy in the acute phase of ischemic stroke

Ramis A. Yakubov¹✉, ramsesj@yandex.ru, Artur I. Khayrutdinov¹, Yuriy V. Tarasov¹, Damir Kh. Valiullin¹, Venera T. Yakubova¹, Roman N. Komarov², Ivan N. Shchanitsyn³, Sergey P. Bazhanov³

¹ Regional Emergency Medical Center; 18, Naberezhnochelninskiy Prospekt, Naberezhnye Chelny, the Republic of Tatarstan, 423803, Russia

² Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky; 148, Chernyshevskogo St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Introduction. Nowadays it's recommended to perform carotid endarterectomy (CEA) in up to 14 days after nondisabling stroke; the procedure is aimed at the prevention of recurrent stroke.

The objective of this research was the comparison of short-term and long-term (12 months) outcomes with early (in up to 30 days) and delayed (30–180 days) CEA in patients who suffered strokes of various severities.

Materials and methods. The research involved 88 patients who underwent CEA in the early stage (Group 1) and 88 patients who underwent CEA in their late period (Group 2). We assessed primary endpoints: ipsilateral stroke, myocardial infarction, 30-day

lethality, 30-day lethality after the surgery, any stroke or infarction (MACE). Secondary endpoints: the same parameters within 12 months after the surgery, post-surgery local or systemic complications, restenosis, changes in neurologic or cognitive status. **Results.** In 30 days we observed ipsilateral strokes in 3 patients in Group 1 (3.4 percent), it was lethal in 1 patient (1.1 percent). 170 of 176 (96 percent) patients were followed up for 12 months. One lethal stroke was registered in the group of late interventions (1.1 percent). No statistically significant differences were observed between the outcomes in early and late treatment groups. The severity of disability (mRS) in patients of the early intervention group was significantly smaller at discharge and in 12 months after surgery.

Conclusion. The advisability of early CEA performance was proven by the absence of differences in post-surgery 30-day and long-term lethality as well as the progress of stroke or infarction with early or late CEA. In 12 months after the surgeries, significant improvement in neurologic status by mRS was only observed in the group of early interventions.

Keywords: carotid artery stenosis, stroke, carotid endarterectomy, transient ischemic attack, time interval, neurological recovery, follow-up, complications

For citation: Yakubov R.A., Khayrtdinov A.I., Tarasov Yu.V., Valiullin D.Kh., Yakubova V.T., Komarov R.N., Shchanitsyn I.N., Bazhanov S.P. Efficacy and safety of carotid endarterectomy in the acute phase of ischemic stroke. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2021;(10):10–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-10-20>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент после малого инсульта при атеросклеротическом поражении сонной артерии рекомендуется выполнение каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в сроки до 14 дней (модифицированная шкала Рэнкин, mRS ≤ 3) и в ближайшие дни после транзиторной ишемической атаки (ТИА) при отсутствии противопоказаний (уровень доказательности IIb) [1, 2]. Не установлено четкой целесообразности экстренной (первые часы после инсульта) или неотложной (первые 2 суток после инсульта) КЭЭ или КС (каротидное стентирование) после малого инсульта [1]. Кроме того, мало исследований посвящено ранним операциям при умеренном и тяжелом неврологическом дефиците [1]. В российских национальных рекомендациях нет информации о времени операции при нестабильном течении (повторные ТИА, инсульт «в развитии»), а для больших инсультов рекомендована выжидательная тактика, с проведением операции через 6–8 нед. после инсульта [2]. Тем не менее в России в настоящее время даже при ТИА и малых инсултах КЭЭ проводится в более поздние сроки. В ежегодных отчетах Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов не уделяется внимания срокам выполнения КЭЭ и КС после инсульта, поэтому нельзя объективно оценить сроки операций в России [3].

В странах Европы и в США отмечается постепенное снижение сроков выполнения КЭЭ после ишемического инсульта. Исследования 1960–1970-х годов показали высокую частоту геморрагических инсультов после ранних операций [4]. Долгое время считалось, что КЭЭ безопасно выполнять через 3–6 мес. после инсульта. После исследований NASCET, ECST, VA в конце XX века рекомендации изменились в сторону более ранних операций (через 6 нед. после инсульта) [4]. Существенное изменение подхода к времени выполнения операции произошло после публикации Rothwell et al. в 2004 г. обобщен-

ного анализа исследований ECST и NASCET [5]. Авторы выявили значимое преимущество выполнения КЭЭ в течение 14 дней после инсульта. В ряде крупных исследований показано, что риск развития инсульта в период ожидания операции после ТИА и малого инсульта составляет 11–26% [5, 6]. С 2006–2007 гг. изменились рекомендации Американского и Европейского обществ сердечно-сосудистых хирургов. И в дальнейшем наблюдается тренд снижения медианы времени операции после инсульта с 2005 г. по 2013 г. с 25 до 6 дней [7]. Большое количество исследований, опубликованных за последнее десятилетие, подтвердили безопасность КЭЭ при ТИА и малом инсульте в случае выполнения операций до 14 дней [8], до 7 дней [9] и даже до 2 суток после инсульта при тщательном отборе пациентов [6, 10]. Однако практически все исследования включали в себя только ТИА и малые инсульты, совсем мало опубликовано данных по результатам ранних операций при большом инсульте и особенно при тяжелом (mRS ≥ 3), инсульте «в развитии», повторных ТИА [6, 11].

Цель исследования. Сравнение результатов КЭЭ, выполненных в раннем (1–14 дней и 15–30 дней) и отсроченном (30–180 дней) периодах, у стабильных пациентов после инсульта разной степени тяжести (mRS 0–4).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены последовательно пролеченные после КЭЭ за 10-летний период с января 2009 г. по декабрь 2019 г. Данные пациентов включались в базу данных, и в дальнейшем был проведен ретроспективный анализ. Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Критерием включения в исследование был перенесенный в течение 6 мес. инсульт, стеноз внутренней сонной артерии (BCA) более 50% (NASCET). Критериями исключения были: возраст <18 лет и >85 лет; бессимптомный стеноз BCA и перенесенный инсульт более 6 мес.; ТИА; тяжелый инвалиди-

зирующий инсульт ($NIHSS > 22$, $mRS > 4$); обширный инсульт по данным МРТ и КТ (по шкале ASPECTS < 6 , зона ишемии более «одной трети» бассейна васкуляризации средней мозговой артерии по данным КТ или МРТ); инфаркт головного мозга с геморрагическим компонентом; геморрагический инсульт в течение последних 6 мес.; инсульт, манифестирующий эпилептическими припадками; ранее перенесенный инсульт с выраженными остаточными нарушениями ($mRS > 2$); другие заболевания центральной нервной системы с выраженными неврологическими нарушениями (опухоль, травма, артериовенозные мальформации и аневризмы интракраниальных сосудов, демиелинизирующие заболевания); сопутствующая выраженная кардиальная патология (инфаркт миокарда в течение 1 мес.) или полиорганская недостаточность ($ASA > 4$); операции по поводу рестеноза, аневризмы и патологической извитости внутренней сонной артерии, по поводу стеноза менее 50% с изъязвленной бляшкой и окклюзии ипсилатеральной ВСА и средней мозговой артерии; каротидное стентирование. Всего за 10 лет выполнено более 1 200 открытых операций по поводу стеноза ВСА. Из них 693 операций у пациентов с инсультом или ТИА. Начиная с 2009 г. отмечается увеличение количества «ранних операций» (до 30 дней после инсульта). В 2009 г. частота ранних операций составляла лишь 6,5%, в 2019 г. – уже 19,7% ($p = 0,061$, точный критерий Фишера).

В итоге в группу «ранние операции» (сроки операции от 0 до 30 дней после инсульта) было включено 88 пациентов (группа 1). К каждому представителю основной группы случайнным образом был подобран один «контроль» того же пола и возраста, оперированный в этот же год в сроки от 30 до 180 дней после инсульта. Группу контроля составили 88 пациентов (группа 2). Кроме того, группу ранних операций разделили на две подгруппы: 1А-группа – пациенты, которым КЭЭ выполнена в сроки от 0 до 14 дней после инсульта (24 пациента), 1Б-группа – от 15 до 30 дней (64 пациента).

Оценивали первичные конечные точки: ипсилатеральный инсульт, инфаркт миокарда, 30-дневную летальность, а также комбинированный показатель (MACE): 30-дневную летальность после операции, любой инсульт или инфаркт. В качестве вторичных конечных точек использовали те же показатели через 1 год, послеоперационные местные (гематома, периферическая нейропатия) и системные (почечная недостаточность, легочная недостаточность, пневмония, инфекция мочевыводящих путей), осложнения, рестеноз.

Перед операцией оценивали сопутствующую патологию, индекс коморбидности Charlson и анестезиологический риск по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Неврологический статус оценивался при поступлении, после операции и через 12 мес. после операции. По шкале тяжести инсульта $NIHSS$ 0–5 баллов расценивали как малый инсульт, 6–15 баллов как умеренный, более 15 баллов как большой инсульт. По шкале инвалидности mRS 0–2 балла расценивали как малый инсульт, 3–5 баллов как большой

инсульт. По данным УЗИ оценивали степень и протяженность стеноза сонной артерии (NASCET). По данным МРТ и КТ – расположение и размер очага инфаркта по его максимальному диаметру (в мм). Объем инфаркта оценивали по формуле расчета объема усеченного эллипса: $V = \pi/6 \times (A \times B \times C)$, где А, В и С – три размера очага в разных плоскостях. Признаками большого очага считали максимальный диаметр более 30 мм и объем более 4000 мм^3 . Также оценивали по шкале ASPECTS степень поражения головного мозга.

Хирургическое лечение проводилось под эндотрахеальным наркозом. Для нейромониторинга исследовали церебральную оксиметрию (ЦО) (оксиметр Equanox) и характер ретроградного кровотока. При снижении ЦО на 20% или в абсолютных значениях ниже 45% применяли временное внутрипросветное шунтирование.

При сравнении групп применяли методы непараметрической статистики: U-критерий Манна – Уитни (двусторонний тест), критерий Хи-квадрат (точный критерий Фишера при частоте наблюдений менее 5, двусторонний тест), критерий знаковых рангов Вилкоксона и Q-критерий Кохрена для связанных выборок. Для оценки отношения шансов развития осложнений проводилась проверка нулевой статистической гипотезы о равенстве частот в зависимости от времени операции. Применялся анализ таблиц сопряженности 2 × 2 при помощи точного критерия Фишера. Для всех используемых методов оценивали двустороннюю значимость ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предоперационные данные пациентов в группах ранних и поздних операций представлены в табл. 1. Группы не различались по основным параметрам.

Медиана времени после перенесенного инсульта до хирургического лечения в 1-й группе составила 20 дней (квартили, 14–25), во 2-й группе – 61 день (44–165). В подгруппе 1А – 12 (10–14), в подгруппе 1Б – 22 дня (19–26). В группе 1 среди сопутствующей патологии чаще встречались артериальная гипертензия, стенокардия напряжения и ХСН. Однако по шкале риска ASA и индексу коморбидности Charlson группы не различались.

Результаты инструментальных методов обследования представлены в табл. 2. Предоперационные КТ и МРТ исследования головного мозга были доступны для анализа у 98% (172/176) пациентов. В 63% (111/176) исследований инфаркт головного мозга не определили, несмотря на стабильный неврологический дефицит. Группы статистически значимо отличались только по степени стеноза ипсилатеральной ВСА и изменениям по данным КТ/МРТ. В группе 1 чаще выявляли больший объем поражения (менее 8 баллов по шкале оценки признаков ишемии головного мозга ASPECTS). Также в группе 1 чаще выявляли очаговое поражение головного мозга, чем в группе поздних операций.

При оценке неврологического статуса медиана баллов по шкале $NIHSS$ до оперативного лечения составила

● **Таблица 1.** Предоперационные данные пациентов в группах ранних и поздних операций
 ● **Table 1.** Pre-surgery data of patients in the groups of early and late surgeries

Параметр	Группа 1А 0–14 дней (n = 24)	Группа 1Б 15–30 дней (n = 64)	Группа 1 0–30 дней (n = 88)	Группа 2 >30 дней (n = 88)	p (1–2-я группы)*
Медиана времени после инсульта, Ме (квартили), дни	12 (10–14)	22 (19–26)	20 (14–25)	61 (44–165)	0,035
Клинические данные					
Возраст, Ме (квартили)	64 (57–71)	65 (60–72)	65 (60–71)	66 (60–72)	0,813
Пол (мужской), n (%)	18 (75)	51 (80)	69 (78)	71 (81)	0,852
ИМТ, Ме (квартили)	25 (23–29)	27 (25–30)	27 (24–30)	27 (24–31)	0,414
Сопутствующая патология					
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	6 (25)	17 (27)	23 (26)	29 (33)	0,409
Артериальная гипертензия 3-й ст.	15 (62)	46 (72)	61 (69)	28 (32)	<0,001
ИБС, n (%)	15 (62)	28 (44)	43 (49)	62 (70)	0,007
ПИКС, n (%)	0	4 (6)	4 (4)	8 (9)	0,371
ХСН, n (%)	16 (66)	24 (37)	40 (45)	62 (70)	0,001
Нарушение ритма сердца n (%)	1 (4)	5 (8)	6 (7)	3 (3)	0,496
Сахарный диабет, n (%)	3 (12)	9 (14)	12 (14)	10 (11)	0,82
ХОБЛ, n (%)	2 (8)	9 (14)	11 (12)	6 (7)	0,307
ХБП, n (%)	1 (4)	1 (2)	2 (2)	2 (2)	0,69
Атеросклероз артерий н/к	0	2 (3)	2 (2)	0	0,252
Аневризма аорты, n (%)	1 (4)	0	1 (4)	0	
Расслоение аорты, n (%)	1 (4)	0	1 (4)	0	
ASA 2, n (%)	4 (17)	12 (19)	16 (18)	16 (18)	0,131
ASA 3, n (%)	18 (75)	41 (64)	59 (67)	67 (76)	
ASA 4, n (%)	2 (8)	11 (17)	13 (15)	5 (6)	
Индекс коморбидности Charlson, Ме (квартили)	5 (4–6)	5 (4–6)	5 (4–6)	5 (4–6)	0,166

ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ВСА – внутренняя сонная артерия, ИМТ – индекс массы тела, Ме – медиана, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СН – стенокардия напряжения, ASA – American Society of Anaesthesiologists.

* – Критерий Хи-квадрат (точный критерий Фишера при значении <5), критерий У Манна –Уитни (сравнение 1-й и 2-й группы).

7 (3–20, квартили) в группе раннего вмешательства и 3 (1–6) в группе поздних операций (табл. 3). В группе 1Б (14–30 дней после инсульта) пациенты с умеренным и тяжелым инсультом встречались в 58% (37/64). Мы выявили значимое улучшение по шкале NIHSS во всех группах (рис. 1).

В группе ранних операций значительно чаще наблюдались тяжелые инсульты (mRS 3–5), чем в группе поздних операций, 48 и 8% соответственно (табл. 3, рис. 2). Значимое улучшение неврологического статуса при выписке отмечено только в подгруппе 1Б (15–30 дней). Через год после операции значимое улучшение отмечено только в группе ранних операций.

Оценку когнитивного статуса по шкале MoCa проводили у 78% (138/176) пациентов до операции и у 45% (80/176) через 1 год после операции. Исходно медиана значений не различалась и составила 23 (20–25) и 21 (19–25) в группах ранних и поздних вмешательств

соответственно (табл. 4). Во всех группах отмечено значимое улучшение через 1 год после операции.

В раннем послеоперационном периоде не было выявлено системных осложнений. Среди местных осложнений с одинаковой частотой в группах раннего и позднего вмешательства встречались кровотечение и ревизия, а также преходящая периферическая невропатия (табл. 4). В раннем послеоперационном периоде наблюдения ипсилатеральный инсульт наблюдался у 3 пациентов в группе 1Б (КЭЭ в сроки 15–20 дней после инсульта). В одном случае инсульт был летальным. Таким образом, частота MACE через 30 дней после операции составила 3,4% и 0% в группах раннего и позднего вмешательства. В отдаленном периоде прослежено 96% (170/176) пациентов. Один летальный инсульт наблюдался в группе отсроченных вмешательств. По результатам лечения в раннем и отдаленном периоде показатели группы не имели значимого различия. Ни у одного из пациентов,

● **Таблица 2.** Инструментальные дооперационные данные УЗИ и КТ/МРТ
 ● **Table 2.** Instrumental pre-surgery ultrasound and CT/MRI findings

Инструментальные данные	Группа 1А 0–14 дней (n = 24)	Группа 1Б 15–30 дней (n = 64)	Группа 1 0–30 дней (n = 88)	Группа 2 > 0 дней (n = 88)	p (1–2-я группы)*
УЗИ					
Сторона операции (слева), n (%)	16 (67)	33 (52)	49 (56)	53 (60)	0,647
Степень стеноза (NASCET), %, Me (квартили)	80 (70–90)	80 (70–90)	80 (70–90)	72 (65–90)	0,035
Протяженность бляшки, мм, Me (квартили)	16 (11–20)	15 (15–20)	16 (15–20)	15 (15–20)	0,409
Контралатеральная ВСА					
стеноз < 50%, n (%)	13 (54)	23 (36)	36 (41)	43 (49)	0,363
стеноз > 50%, n (%)	11 (46)	41 (64)	52 (59)	45 (51)	
окклюзия, n (%)	2 (8)	6 (9)	8 (9)	2 (2)	0,099
Патологическая извитость ВСА	1 (4)	1 (2)	2 (2)	1 (1)	0,56
Интракраниальный стеноз ВСА	0	1 (2)	1 (1)	2 (2)	0,56
КТ/МРТ, n (%)	22 (92)	64 (100)	86 (98)	88 (100)	
ASPECTS < 8, n (%)	5 (21)	15 (23)	20 (23)	5 (6)	0,002
Нет очаговых поражений, n (%)	9 (37)	22 (34)	31 (35)	49 (56)	< 0,001
Очаговые изменения, n (%)	9 (37)	38 (59)	47 (53)	19 (22)	
Кистозно-глиозные изменения	4 (17)	4 (6)	8 (9)	20 (23)	
Макс. размер очага, мм, Me (квартили)	23 (11–36)	27 (12–47)	26 (12–45)	11 (6–42)	
Макс. размер очага > 30 мм	1 (4)	10 (16)	11 (12)	4 (4)	0,265
Объем очага > 4000 мм ³ , n (%)	1 (4)	10 (16)	11 (12)	6 (7)	0,785
Множественные очаги, n (%)	2 (8)	9 (14)	11 (12)	9 (10)	0,635
Зона ишемии головного мозга					
бассейн ПМА, n (%)	8 (33)	30 (47)	38 (43)	24 (27)	0,628
бассейн СМА, n (%)	5 (21)	6 (9)	11 (12)	10 (11)	
ВББ, n (%)	0	5 (8)	5 (6)	2 (2)	

ВСА – внутренняя сонная артерия, Me – медиана, ПМА – передняя мозговая артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ВББ – вертебробазилярный бассейн, ASPECTS – Alberta stroke program early CT score.

* – Критерий Хи-квадрат (точный критерий Фишера при значении < 5), критерий U Манна –Уитни (сравнение 1-й и 2-й групп).

включенных в исследование, через 1 год по данным УЗИ не было выявлено рестеноза оперированной ВСА.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 20 лет существенно изменилась парадигма оптимального времени выполнения КЭЭ у пациентов после ТИА или инсульта. Если в конце XX в. считалось, что безопасно выполнять операцию только спустя 3–6 мес. после операции, то сейчас КЭЭ рекомендуется через 7–14 дней [8, 9].

В последнее время в России увеличилось количество учреждений, которые продемонстрировали отличные результаты раннего вмешательства у пациентов после стабильного инсульта легкой и умеренной степени (NIHSS менее 15) при стенозе ипсилатеральной ВСА более 50% [12–14]. За последние 10 лет в региональном центре

скорой медицинской помощи (г. Набережные Челны) отметилось увеличение количества «ранних операций» (до 30 дней после инсульта) с 6,5% до 19,7%. Основная цель нашего исследования состояла в том, чтобы сравнить результаты ранних и поздних КЭЭ у пациентов не только с малым, но и большим инсультом (NIHSS 5–22, mRS 3–5).

В нашем исследовании 30-дневный комбинированный показатель инсульта, инфаркта и смертности (MACE) после 176 КЭЭ составил 1,7%, что значительно ниже рекомендуемого порога согласно текущим рекомендациям [2]. В нашем исследовании медиана срока от инсульта до операции составила 20 дней (квартили, 14–25). Мы выделили отдельную подгруппу пациентов, оперированных в сроки 0–14 дней, медиана и квартили составили 12 дней (10–14). В данной группе не было периоперационных инсультов и смертей, несмотря на то что исходный соматический статус не отличался от пациентов из групп-

● **Таблица 3.** Динамика неврологического статуса после операции в 1-й и 2-й группах по шкалам NIHSS, mRS, MoCa
 ● **Table 3.** Dynamics of neurological status after surgery in groups 1 and 2 according to the NIHSS, mRS, MoCa scales

Неврологический статус до и после операции	Группа 1А (n = 24)	Группа 1Б (n = 64)	Группа 1 0–30 дней (n = 88)	Группа 2 > 30 дней (n = 88)	p (1–2-я группы)*
NIHSS					
NIHSS до операции (n = 176)	4 (1–9)	9 (3–13)	7 (3–12)	3 (1–6)	< 0,001
NIHSS (0–5), n (%)	15 (62)	27 (42)	42 (48)	66 (75)	< 0,001
NIHSS (6–15), n (%)	9 (38)	27 (42)	36 (41)	22 (25)	
NIHSS (>15), n (%)	0	10 (16)	10 (11)	0	
NIHSS при выписке (n = 175)	2 (1–4)	5 (2–7)	4 (2–6)	2 (1–4)	0,003
mRS					
mRS до операции (n = 176), Me (квартили)	2 (1–3)	3 (2–3)	2 (1–3)	1 (1–2)	< 0,001
mRS до операции 0–2, n (%)	16 (67)	30 (47)	46 (52)	81 (92)	< 0,001
mRS до операции 3–5, n (%)	8 (33)	34 (53)	42 (48)	7 (8)	
mRS при выписке (n = 175), Me (квартили)	1 (1–1,7)	2 (1–2)	2 (1–2)	1 (1)	< 0,001
mRS после операции 1 год (n = 104), Me (квартили)	1 (1–1,2)	2 (1–3)	2 (1–2)	1 (1)	0,001
MoCa					
MoCa до операции (n = 138), Me (квартили)	22 (19–25)	19 (21–25)	23 (20–25)	21 (19–25)	0,331
MoCa после операции 1 год (n = 80), Me (квартили)	24 (21–25)	25 (22–27)	24 (22–26)	23 (20–25)	0,961

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, mRS – Modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина), MoCa – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивного статуса).

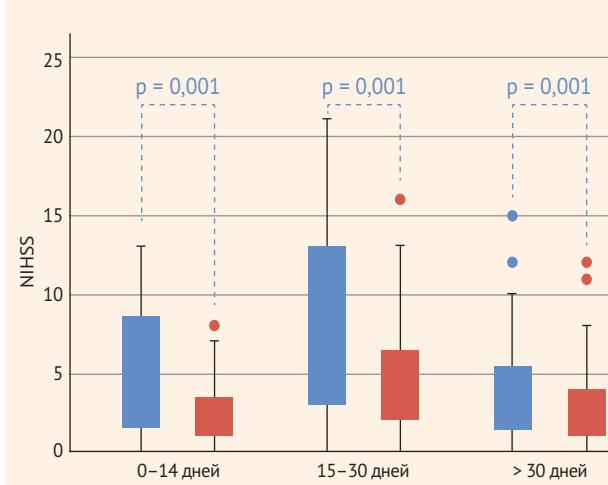
* – Критерий Хи-квадрат (точный критерий Фишера при значении < 5), критерий U Манна –Уитни (сравнение 1-й и 2-й группы).

ты поздних операций, а неврологический статус по данным шкал NIHSS и mRS был хуже. В группе ранних операций отмечено более значимое улучшение неврологического статуса по шкале mRS при выписке и через год после операции. Одним из факторов, влияющих на выбор ранних операций, является более быстрая и полная реабилитация после инсульта [12]. В настоящем исследовании улучшение клинического состояния и достижение хороших функциональных результатов наблюдалось даже в подгруппе пациентов с тяжелым инсультом. Улучшение когнитивного статуса по шкале MoCa отмечено в группе ранних и поздних операций в одинаковой степени. Эти результаты не противоречат данным предыдущих исследований [15].

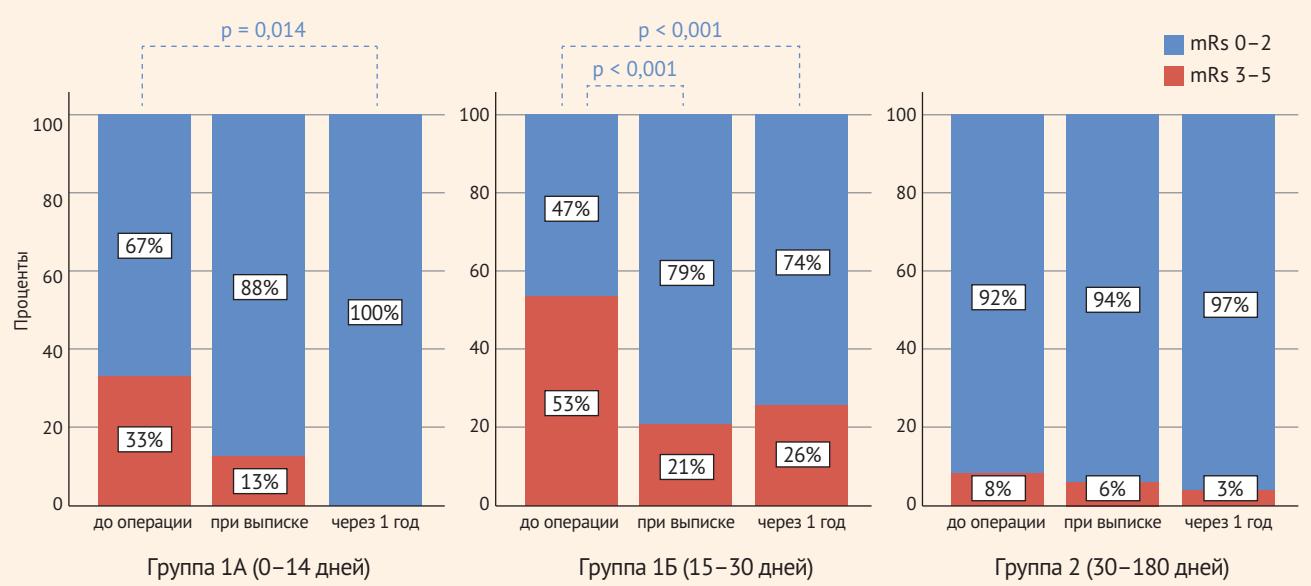
Мы не включили в исследование пациентов с изолированным стентированием ВСА. По данным ряда исследований КС сопровождается большей частотой инсульта в периоперационном периоде, чем КЭЭ [16]. В метаанализе 2015 г. при логистической регрессии продемонстрирован в 4,7 раза более высокий риск осложнений при КС, чем при КЭЭ (95% ДИ, 1,4–16) [17]. Однако плохие результаты могут быть связаны с отбором пациентов. У пациентов, отобранных на КС, либо одновременно выполняли тромбэктомию из интракраниальных артерий, либо у них были противопоказания к КЭЭ в связи с боль-

● **Рисунок 1.** Динамика неврологического статуса после операции в группах 1А, 1Б и 2 по шкале NIHSS. Значимое улучшение отмечено во всех группах (критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок)

● **Figure 1.** Dynamics of neurological status after surgery in groups 1A, 1B, and 2 according to the NIHSS scale. Significant improvement was observed in all groups (Wilcoxon signed-ranks test for matched pairs)



- **Рисунок 2.** Динамика неврологического статуса после операции в группах 1A, 1B и 2 по данным шкалы mRs. Указаны только значимые различия (Q-критерий Кохрена для связанных выборок, парные сравнения)
- **Figure 2.** Dynamics of neurological status after surgery in groups 1A, 1B, and 2 according to the mRS scale. Only significant differences are



● **Таблица 4.** Осложнения, основные нежелательные клинические явления (MACE)

● **Table 4.** Complications Major Clinical Adverse Events (MACE)

Результаты лечения	Группа 1A 0-14 дней (n = 24)	Группа 1B 15-30 дней (n = 64)	Группа 1 0-30 дней (n = 88)	Группа 2 >30 дней (n = 88)	p (1-2 группа)*
Местные осложнения					
Кровотечение/ревизия, n (%)	0	2 (3,1)	2 (2,3)	0	0,497
Периферическая невропатия, n (%)	2 (8)	8 (12,5)	10 (11,3)	9 (10,2)	0,635
Системные осложнения	0	0	0	0	
Рестеноз через 1 год	0	0	0	0	
Инсульт ипсилатеральный (30 дней), n (%)	0	3 (4,7)	3 (3,4)	0	0,246
Летальность (30 дней), n (%)	0	1 (1,6)	1 (1,1)	0	0,316
Инсульт ипсилатеральный (1 год), n (%)	0	0	0	1 (1,1)	0,316
Летальность (1 год), n (%)	0	0	0	1 (1,1)	0,316
Инсульт любой, инфаркт миокарда, смерть (MACE) через 30 дней, n (%)	0	3 (4,7)	3 (3,4)	0	0,246
Инсульт любой, инфаркт миокарда, смерть (MACE) через 1 год, n (%)	0	0	0	1 (1,1)	0,316

MACE – major adverse clinical events (основные нежелательные клинические явления).

* - Критерий Хи-квадрат (точный критерий Фишера при значении <5).

шим анестезиологическим риском. Кроме того, за последнее десятилетие значительно улучшилась технология КС и появились исследования, показывающие сходные результаты КАС и КЭАЭ, в т.ч. и после тяжелого инвалидизирующего инсульта [18]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки результатов КС в раннем периоде после инсульта.

Ранее считалось, что риск повторного инсульта невысок, но высок риск геморрагического инсульта после

операции в ранние сроки ишемического инсульта и риск осложнений при ранних операциях в связи с «нестабильностью» атеросклеротической бляшки. На самом деле оказалось, что риск повторного инсульта в первые несколько дней после инсульта значительно выше, чем считалось ранее. По оценкам опубликованного Tsantilas et al. в 2015 г. метаанализа, общий риск повторного инсульта в течение 14 дней после малого инсульта и ТИА составляет 26,1% (95% ДИ 20,6–32,5) [6]. Второй аргу-

мент, основанный на высокой частоте геморрагического перерождения острого ишемического инсульта и риска церебральной гиперперфузии после ранних операций, также оказался несостоительным в наше время. Анализ ранних сообщений о частоте внутримозгового кровоизлияния после ранних КЭЭ показал, что неадекватная предоперационная идентификация тяжести повреждения головного мозга была ответственна за высокий процент осложнений, особенно у пациентов с глубоким предоперационным неврологическим дефицитом и окклюзии ВСА [17]. Интенсивная терапия и контроль артериального давления, а также улучшение верификации объема и тяжести поражения по данным КТ и МРТ привели к снижению частоты этих осложнений.

Третий, часто цитируемый аргумент против ранней КЭЭ основывался на мнении о повышенной уязвимости ткани головного мозга после недавно перенесенного инсульта к церебральной ишемии во время пережатия сонной артерии, а также о «нестабильности» атеросклеротической бляшки в ранней стадии инсульта и, следовательно, высокого риска дистальной эмболизации во время операции [19]. Однако ранние исследования, на которых основывалось это мнение, имели ряд существенных ограничений, исследования были очень разнородны по срокам операции, локализации и тяжести инсульта, размера очага поражения. Кроме того, исследования включали такие прогрессирующие состояния, как «кремцено» ТИА и инсульт «в ходу», которые, как известно, несут более высокий риск послеоперационного инсульта или смерти [20]. В проведенном метаанализе 47 исследований, опубликованных с 1980 по 2008 г., не выявлено повышения операционного риска при ранней КЭЭ по сравнению с отсроченной КЭЭ [21]. Более поздний метаанализ (исследования 2008–2015 гг.) показал, что 30-дневный риск развития инсульта и смерти после ранней КЭЭ (<15 дней после инсульта) составляет всего 3,6% (2,1–5,8) [17]. Успехи в технологиях МРТ и КТ, применение более эффективных диагностических алгоритмов и более тщательный отбор пациентов привели к значительному снижению периоперационного риска [22].

Определения «ранние» и «поздние» вмешательства после инсульта по поводу стеноза сонных артерий различаются в различных исследованиях. В настоящее время большинство исследователей говорят о необходимости КЭЭ при малом инсульте в сроки от 48 ч до 14 дней [23]. Эффективность выполнения операции в острейшем периоде инсульта (до 48 ч) в настоящий момент не имеет достаточной доказательной базы по данным Кокрейновского обзора 2016 г. [19]. По данным Paola De Rango *et al.*, риск периоперационного инсульта после КЭЭ в сроки до 48 ч после всех нарушений мозгового кровообращения составил 5,3% (95% ДИ, 2,8–8,4), при этом после ТИА – 2,7% (95% ДИ, 0,5–6,9), а после инсульта – 8,0% (95% ДИ, 4,6–12,2) [17].

Таким образом, преимущество ранней КЭЭ при стенозе ВСА у пациентов с ТИА или малым инсультом в настоящий момент подтверждается большим количеством исследований, и данный алгоритм включен практически

во все рекомендации. Тем не менее из-за отсутствия прямого сравнения нельзя сделать вывод о преимуществе реваскуляризации по сравнению с агрессивной медикаментозной терапией (двойная антиагрегантная терапия и статины) в острой фазе появления симптомов (до 48 ч) [24]. Кроме того, тактика лечения пациентов после тяжелого инвалидизирующего инсульта с большим объемом поражения головного мозга до конца не определена. Известно, что увеличение тяжести инсульта связано с периоперационным риском после КЭЭ, а увеличение очага поражения на дополнительный сантиметр связан со значительным увеличением послеоперационных осложнений [11]. Фактически в рандомизированные контролируемые исследования были включены только неинвалидизирующие инсульты или ТИА, тогда как более тяжелые случаи, которые больше всего выигрывают от вмешательства на сонной артерии, были исключены из исследований и оценки результатов. Лишь в нескольких исследованиях проведена оценка результатов ранних вмешательств при больших инсультах (NIHSS 5–22, mRS 3–5) [11, 13]. Были получены противоречивые результаты, однако в большинстве работ сделан вывод о невысоком риске ранних операций при учете объема поражения и риска геморрагической трансформации. Необходимы дальнейшие крупные проспективные рандомизированные исследования для сравнения медикаментозной терапии с активным хирургическим подходом в ранних сроках после тяжелых инвалидизирующих инсультов. Однако будущий результат исследований пока не ясен. Отмечается значительное снижение осложнений не только при медикаментозном, но и при хирургическом лечении, что связано с более высоким техническим уровнем операций, увеличением использования статинов и двойной антиагрегантной терапии, послеоперационной коррекции артериальной гипертензии, более тщательным отбором пациентов при оценке поражения головного мозга по КТ и МРТ, централизацией хирургии сонных артерий, а также отказом от КЭЭ в пользу КС у пациентов высокого соматического риска. Важным представляются полученные данные о положительном влиянии КЭЭ на когнитивные функции, оцениваемые по шкале MoCA, учитывая, что результаты наблюдения пациентов, перенесших инсульт и получающих консервативную терапию, указывают на постепенное ухудшение когнитивных функций, оцениваемых по нескольким нейропсихологическим тестам [25].

Основным ограничением является ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер выборки. Оцениваемая выборка включала данные из одного регионального центра, и результаты, соответственно, не могут быть обобщены для населения в целом. Нужны большие рандомизированные исследования с объемом выборки не менее 880 пациентов [19]. В нашем исследовании возможна систематическая ошибка при определении репрезентативности группы «контроля» при подборе случайной пары. Поскольку оценивали результаты лечения только прооперированных пациентов, также возможна систематическая ошибка отбора.

ВЫВОДЫ

Не выявлено различий в послеоперационной 30-дневной и отдаленной летальности, инсульте или инфаркте миокарда при ранней и отсроченной КЭ после инсульта, в т. ч. умеренной и тяжелой степени. Важен тщательный отбор тех пациентов, которым раннее вмешательство принесет наибольшую пользу. Результаты ранних операций у таких пациентов не отличаются от результатов отсроченных операций, но при этом существенно снижается риск повторного инсульта в период ожидания операции. В дан-

ном исследовании отмечен больший реабилитационный потенциал ранних вмешательств. Выявление пациентов с наибольшим риском повторного инсульта и наименьшим риском послеоперационных осложнений на основе прогностических факторов в настоящее время является одной из приоритетных научных задач. Результаты нашего исследования подтверждают рекомендацию о необходимости раннего выполнения КЭ после инсульта.



Поступила / Received 19.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2021

Принята в печать / Accepted 07.06.2021

Список литературы

1. Powers WJ, Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. *Stroke*. 2019;50(12):344–418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
2. Покровский А.В., Абугов С.А., Алексян Б.Г., Аракелян В.С., Белов Ю.В., Белоярцев Д.Ф. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. М.: 2013. 70 с. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf.
3. Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):1–49. Режим доступа: <http://www.angiolsurgery.org/society/situation/2018.pdf>.
4. Savaredeka A.R., Narayan V., Patra D.P., Spetzler R.F., Sun H. Timing of Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis: A Snapshot of Current Trends and Systematic Review of Literature on Changing Paradigm towards Early Surgery. *Neurosurgery*. 2019;85(2):214–225. <https://doi.org/10.1093/neuro/nyy557>.
5. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Warlow C.P., Barnett H.J. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915–924. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15785-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15785-1).
6. Tsantilas P., Kühn A., Kallmayer M., Knappich C., Schmid S., Kuetchou A. et al. Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: A systematic review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(6):845–852. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26399273/>.
7. Reznik M., Kamel H., Galdini G., Pandya A., Navi B.B., Gupta A. Timing of carotid revascularization procedures after ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(1):225–228. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015766>.
8. Nordanstig A., Rosengren L., Strömborg S., Österberg K., Karlsson L., Bergström G. et al. Editor's Choice – Very Urgent Carotid Endarterectomy is Associated with an Increased Procedural Risk: The Carotid Alarm Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(3):278–286. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.017>.
9. Avgerinos E.D., Farber A., Abou Ali A.N., Rybin D., Doros G., Eslami M.H. Early carotid endarterectomy performed 2 to 5 days after the onset of neurologic symptoms leads to comparable results to carotid endarterectomy performed at later time points. *J Vasc Surg*. 2017;66(6):1719–1726. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.101>.
10. Jankowitz B.T., Tonetti D.A., Kenmuir C., Rao R., Ares W.J., Zussman B. et al. Urgent treatment for symptomatic carotid stenosis: The Pittsburgh revascularization and treatment emergently after stroke (PIRATES) protocol. *Neurosurgery*. 2020;87(4):811–815. <https://doi.org/10.1093/neuro/nyaa096>.
11. Pini R., Faggioli G., Vacirca A., Dieng M., Goretti M., Gallitto E. et al. The benefit of deferred carotid revascularization in patients with moderate-severe disabling cerebral ischemic stroke. *J Vasc Surg*. 2021;73(1):117–124. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.03.043>.
12. Дуданов И.П., Васильченко Н.О., Белинская В.Г., Ордынец С.В., Бергер М.М., Азиева А.З., Коблов Е.С. Каротидная эндартеректомия у пациентов с малым стенозом сонных артерий в остром периоде ишемического инсульта. *Нейрохирургия*. 2014;3(3):30–34. Режим доступа: <https://www.therjn.com/jour/article/view/108>.
13. Шатравака А.В., Сокуренко Г.Ю., Суворов С.А., Ризаханова М.Р., Логинов И.А., Алексеева Н.В. Результаты операций каротидной эндартеректомии, выполненных в остром периоде ишемического инсульта. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(2):133–136. Режим доступа: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/2/18.htm>.
14. Хрипун А.И., Пряников А.Д., Миронов А.Б., Торин И.Н., Асратьян С.А., Суржикин В.С. и др. Результаты открытых и эндоваскулярных операций на внутренней сонной артерии в острой стадии ишемического инсульта. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(3):112–117. Режим доступа: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2017/3/14.htm>.
15. Watnabe J., Ogata T., Hamada O., Nonaka M., Abe H., Higashi T. et al. Improvement of cognitive function after carotid endarterectomy – A new strategy for the evaluation of cognitive function. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1332–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovas-dis.2013.11.004>.
16. Mihindu E., Mohammed A., Smith T., Brinster C., Sternbergh W.C. 3rd, Bazan H.A. Patients with moderate to severe strokes (NIHSS score >10) undergoing urgent carotid interventions within 48 hours have worse functional outcomes. *J Vasc Surg*. 2019;69(5):1471–1481. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.079>.
17. De Rango P., Brown M.M., Chaturvedi S., Howard V.J., Jovin T., Mazya M.V. et al. Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks. *Stroke*. 2015;46(12):3423–3436. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010764>.
18. Rocco F., Sallustio F., Toschi N., Legramante J., Ippoliti A., Ascoli Marchetti A. et al. Carotid Artery Stent Placement and Carotid Endarterectomy: A Challenge for Urgent Treatment after Stroke—Early and 12-Month Outcomes in a Comprehensive Stroke Center. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(9):1254–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.03.025>.
19. Vasconcelos V., Cassola N., da Silva E.M.K., Baptista-Silva J.C. Immediate versus delayed treatment for recently symptomatic carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011401. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011401.pub2>.
20. Barbetta I., Carmo M., Mercandalli G., Lattuada P., Mazzaccaro D., Settembrini A.M. et al. Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurologic deficits. *J Vasc Surg*. 2014;59(2):440–446. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.035>.
21. Rerkasem K., Rothwell P.M. Temporal Trends in the Risks of Stroke and Death due to Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis: An Updated Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(5):504–511. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.011>.
22. Blay E., Balogun Y., Nooromid M.J., Eskandari M.K. Early Carotid Endarterectomy after Acute Stroke Yields Excellent Outcomes: An Analysis of the Procedure-Targeted ACS-NSQIP. *Ann Vasc Surg*. 2019;57:194–200. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.10.023>.
23. Taniaus A., Pothof A.B., Boitano L.T., Pendleton A.A., Wang L.J., de Borst G.J. et al. Timing of Carotid Endarterectomy After Stroke: Retrospective Review of Prospectively Collected National Database. *Ann Surg*. 2018;268(3):449–456. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002933>.
24. Shahidi S., Owen-Falkenberg A., Hjersted U., Rai A., Ellermann K. Urgent best medical therapy may obviate the need for urgent surgery in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2013;44(8):2220–2225. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760213/>.
25. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37–42. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-37-42>.

References

- Powers WJ, Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. *Stroke*. 2019;50(12):344–418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- Pokrovskii A.V., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arakelyan V.S., Belov Yu.V., Belyoartsev D.F. et al. *National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease*. Moscow; 2013. 70 p. (In Russ.) Available at: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf.
- Pokrovskii A.V., Golovyuk A.L. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiology and vascular surgery*. 2019;25(S2):1–49. (In Russ.) Available at: <http://www.angiolsurgery.org/society/situation/2018.pdf>.
- Savaredekar A.R., Narayan V., Patra D.P., Spetzler R.F., Sun H. Timing of Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis: A Snapshot of Current Trends and Systematic Review of Literature on Changing Paradigm towards Early Surgery. *Neurosurgery*. 2019;85(2):214–225. <https://doi.org/10.1093/neurology/nyy557>.
- Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Warlow C.P., Barnett H.J. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915–924. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15785-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15785-1).
- Tsantilas P., Kühnl A., Kallmayer M., Knappich C., Schmid S., Kuetchou A. et al. Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: A systematic review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(6):845–852. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26399273/>.
- Reznik M., Kamel H., Gialdini G., Pandya A., Navi B.B., Gupta A. Timing of carotid revascularization procedures after ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(1):225–228. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015766>.
- Nordanstig A., Rosengren L., Strömborg S., Österberg K., Karlsson L., Bergström G. et al. Editor's Choice – Very Urgent Carotid Endarterectomy is Associated with an Increased Procedural Risk: The Carotid Alarm Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(3):278–286. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.017>.
- Avgerinos E.D., Farber A., Abou Ali A.N., Rybin D., Doros G., Eslami M.H. Early carotid endarterectomy performed 2 to 5 days after the onset of neurologic symptoms leads to comparable results to carotid endarterectomy performed at later time points. *J Vasc Surg*. 2017;66(6):1719–1726. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.101>.
- Jankowitz B.T., Tonetti D.A., Kenmuir C., Rao R., Ares W.J., Zussman B. et al. Urgent treatment for symptomatic carotid stenosis: The Pittsburgh revascularization and treatment emergently after stroke (PIRATES) protocol. *Neurosurgery*. 2020;87(4):811–815. <https://doi.org/10.1093/neurology/nyaa096>.
- Pini R., Fagioli G., Vacirca A., Dieng M., Goretti M., Gallitto E. et al. The benefit of deferred carotid revascularization in patients with moderate-severe disabling cerebral ischemic stroke. *J Vasc Surg*. 2021;73(1):117–124. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.03.043>.
- Dudanov I.P., Vasilchenko N.O., Belinskaya V.G., Ordynets S.V., Berger M.M., Azieva A.Z., Koblov E.S. Carotid endarterectomy at patients with minor stenosis of carotid arteries in acute period of ischemic stroke. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery*. 2014;(3):30–34. (In Russ.) Available at: <https://www.therjn.com/jour/article/view/108>.
- Shatravka A.V., Sokurenko G.Yu., Suvorov S.A., Rizakhanova M.R., Loginov I.A., Alekseeva N.V. Outcomes of carotid endarterectomy per-
- formed in acute stage of ischaemic stroke. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(2):133–136. (In Russ.) Available at: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/2/18.htm>.
- Khripun A.I., Priamikov A.D., Mironov A.B., Tyurin I.N., Asratyan S.A., Suryakhin V.S. et al. Outcomes of open endovascular operations on the internal carotid artery in acute stage of ischaemic stroke. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and vascular surgery*. 2017;23(3):112–117. (In Russ.) Available at: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2017/3/14.htm>.
- Watanabe J., Ogata T., Hamada O., Nonaka M., Abe H., Higashi T. et al. Improvement of cognitive function after carotid endarterectomy – A new strategy for the evaluation of cognitive function. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1332–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.004>.
- Mihindu E., Mohammed A., Smith T., Brinster C., Sternbergh W.C. 3rd, Bazan H.A. Patients with moderate to severe strokes (NIHSS score >10) undergoing urgent carotid interventions within 48 hours have worse functional outcomes. *J Vasc Surg*. 2019;69(5):1471–1481. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.079>.
- De Rango P., Brown M.M., Chaturvedi S., Howard V.J., Jovin T., Mazya M.V. et al. Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks. *Stroke*. 2015;46(12):3423–3436. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010764>.
- Rocco A., Sallustio F., Toschi N., Legramante J., Ippoliti A., Ascoli Marchetti A. et al. Carotid Artery Stent Placement and Carotid Endarterectomy: A Challenge for Urgent Treatment after Stroke—Early and 12-Month Outcomes in a Comprehensive Stroke Center. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(9):1254–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.03.025>.
- Vasconcelos V., Cassola N., da Silva E.M.K., Baptista-Silva J.C. Immediate versus delayed treatment for recently symptomatic carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011401. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011401.pub2>.
- Barbetta I., Carmo M., Mercandalli G., Lattuada P., Mazzaccaro D., Settembrini A.M. et al. Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurologic deficits. *J Vasc Surg*. 2014;59(2):440–446. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.035>.
- Rerkasem K., Rothwell P.M. Temporal Trends in the Risks of Stroke and Death due to Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis: An Updated Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(5):504–511. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.011>.
- Blay E., Balogun Y., Nooromid M.J., Eskandari M.K. Early Carotid Endarterectomy after Acute Stroke Yields Excellent Outcomes: An Analysis of the Procedure-Targeted ACS-NSQIP. *Ann Vasc Surg*. 2019;57:194–200. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.10.023>.
- Tanious A., Pothof A.B., Boitano L.T., Pendleton A.A., Wang L.J., de Borst G.J. et al. Timing of Carotid Endarterectomy After Stroke: Retrospective Review of Prospectively Collected National Database. *Ann Surg*. 2018;268(3):449–456. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002933>.
- Shahidi S., Owen-Falkenberg A., Hjerpested U., Rai A., Ellemann K. Urgent best medical therapy may obviate the need for urgent surgery in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2013;44(8):2220–2225. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760213/>.
- Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A., Kozlov V.V., Kabaeva A.R. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsihiatрия, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-37-42>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Якубов Р.А., Комаров Р.Н., Щаницын И.Н.

Написание статьи – Якубов Р.А., Бажанов С.П.

Получение данных – Якубов Р.А., Хайрутдинов А.И., Тарасов Ю.В., Валиуллин Д.Х., Якубова В.Т.

Анализ материала – Якубов Р.А., Хайрутдинов А.И., Тарасов Ю.В., Валиуллин Д.Х., Якубова В.Т.

Редактирование – Якубов Р.А., Комаров Р.Н.

Contribution of the authors:

Study concept and design – Ramis A. Yakubov, Roman N. Komarov, Ivan N. Shchanitsyn

Text development – Ramis A. Yakubov, Sergey P. Bazhanov

Information acquisition – Ramis A. Yakubov, Artur I. Khayrutdinov, Yuriy V. Tarasov, Damir Kh. Valiullin, Venera T. Yakubova

Material analysis – Ramis A. Yakubov, Artur I. Khayrutdinov, Yuriy V. Tarasov, Damir Kh. Valiullin, Venera T. Yakubova

Editing – Ramis A. Yakubov, Roman N. Komarov

Информация об авторах:

Якубов Рамис Анверович, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Больница скорой медицинской помощи; 423803, Россия, Республика Татарстан, Набережные Челны, Набережночелнинский проспект, д. 18; ORCID: 0000-0001-7162-963X; ramsesj@yandex.ru

Хайрутдинов Артур Исмагилович, врач – сердечно-сосудистый хирург, Больница скорой медицинской помощи; 423803, Россия, Республика Татарстан, Набережные Челны, Набережночелнинский проспект, д. 18; ORCID: 0000-0002-8069-2064; koiling@yandex.ru

Тарасов Юрий Владимирович, врач – сердечно-сосудистый хирург, Больница скорой медицинской помощи; 423803, Россия, Республика Татарстан, Набережные Челны, Набережночелнинский проспект, д. 18; ORCID: 0000-0001-9165-8964; yuta17@mail.ru

Валиуллин Дамир Хамзаевич, врач – сердечно-сосудистый хирург, Больница скорой медицинской помощи; 423803, Россия, Республика Татарстан, Набережные Челны, Набережночелнинский проспект, д. 18; ORCID: 0000-0002-9521-8998; vadimir@yandex.ru

Якубова Венера Тагировна, врач ультразвуковой диагностики, Больница скорой медицинской помощи; 423803, Россия, Республика Татарстан, Набережные Челны, Набережночелнинский проспект, д. 18; ORCID: 0000-0001-8947-4699; venerasch33@yandex.ru

Комаров Роман Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской хирургии №1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; ORCID: 0000-0002-3904-6415; komarovroman@rambler.ru

Щаницын Иван Николаевич, старший научный сотрудник, врач сердечно-сосудистой хирургии отдела инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Чернышевского, д. 148; ORCID: 0000-0003-0565-5172; dr.green@list.ru

Бажанов Сергей Петрович, д.м.н., нейрохирург, начальник отдела инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Чернышевского, д. 148; ORCID: 0000-0001-9474-9095; baj.s@mail.ru

Information about the authors:

Ramis A. Yakubov, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Regional Emergency Medical Center; 18, Naberezhnochelninskiy Prospekt, Naberezhnye Chelny, the Republic of Tatarstan, 423803, Russia; ORCID: 0000-0001-7162-963X; ramsesj@yandex.ru

Artur I. Khayrutdinov, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Regional Emergency Medical Center; 18, Naberezhnochelninskiy Prospekt, Naberezhnye Chelny, the Republic of Tatarstan, 423803, Russia; ORCID: 0000-0002-8069-2064; koiling@yandex.ru

Yuriy V. Tarasov, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Regional Emergency Medical Center; 18, Naberezhnochelninskiy Prospekt, Naberezhnye Chelny, the Republic of Tatarstan, 423803, Russia; ORCID: 0000-0001-9165-8964; yuta17@mail.ru

Damir Kh. Valiullin, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Regional Emergency Medical Center; 18, Naberezhnochelninskiy Prospekt, Naberezhnye Chelny, the Republic of Tatarstan, 423803, Russia; ORCID: 0000-0002-9521-8998; vadimir@yandex.ru

Venera T. Yakubova, Doctor of Ultrasound Diagnostics of the Department of Radiation Methods of Diagnostics, Regional Emergency Medical Center; 18, Naberezhnochelninskiy Prospekt, Naberezhnye Chelny, the Republic of Tatarstan, 423803, Russia; ORCID: 0000-0001-8947-4699; venerasch33@yandex.ru

Roman N. Komarov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Surgery No. 1., Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-3904-6415; komarovroman@rambler.ru

Ivan N. Shchanitsyn, Senior Researcher, Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebral, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 148, Chernyshevskogo St., Saratov, 410012, Russia; ORCID: 0000-0003-0565-5172; dr.green@list.ru

Sergey P. Bazhanov, Dr. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head of the Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebral, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 148, Chernyshevskogo St., Saratov, 410012, Russia; ORCID: 0000-0001-9474-9095; baj.s@mail.ru

Актуальные аспекты медицинской реабилитации пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку

Е.В. Костенко^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0629-9659, Ekostenko58@mail.ru

Л.В. Петрова², ORCID: 0000-0003-0353-553X, ludmila.v.petrova@yandex.ru

М.А. Энеева², ORCID: 0000-0002-3747-2111, eneева.m@yandex.ru

В.Г. Кравченко¹, ORCID: 0000-0002-1118-8462, krauchetz@rambler.ru

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

² Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 70

Резюме

Введение. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) могут являться предвестником тяжелого сердечно-сосудистого события, многофакторность риска развития которого требует персонализированного подхода. Нейропсихологические нарушения (когнитивные, эмоциональные) существенно влияют на качество жизни и социальную активность пациентов с ТИА. Комплексная медицинская реабилитация с включением антитромботической терапии и психокоррекционных мероприятий может снижать риск повторных кардиоваскулярных событий.

Цель исследования: научно обосновать эффективность комплексных медикаментозных и нефармакологических реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших ТИА, с учетом особенностей основного и сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. Была изучена заболеваемость у 351 пациента, перенесшего ТИА: средний возраст $58,6 \pm 2,2$ года, женщин – 64,9%, мужчин – 35,1%. Все пациенты в течение 12 мес. получали индивидуализированную программу медицинской реабилитации с обязательной коррекцией выявленных нейропсихологических расстройств. В зависимости от фоновых и сопутствующих заболеваний осуществлялось дифференцированное назначение антитромботической терапии.

Результаты и обсуждение. Выявлен разнообразный спектр остаточных проблем после ТИА, включая психологические, когнитивные и физические нарушения (по субъективным жалобам). Распространенность психических расстройств у пациентов с ТИА составила 138,2 случая на 100 пациентов. Проведенная коррекция психических расстройств позволила значимо ($p < 0,05$) улучшить показатели когнитивного, эмоционального статусов и качества жизни. Повторное острое цереброваскулярное событие (ТИА, ишемический инсульт) было зарегистрировано в течение первых 6 мес. после ТИА у 29 пациентов (10,4%) с наличием выраженных стенозов брахиоцефальных артерий, тяжелой артериальной гипертензией, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Заключение. Определена необходимость проведения комплексной медико-социальной реабилитации пациентов, перенесших ТИА, с участием психотерапевта в составе мультидисциплинарной команды. Подчеркнута важность рациональной антитромботической терапии во вторичной профилактике острого цереброваскулярного события.

Ключевые слова: транзиторные ишемические атаки, когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, медицинская реабилитация, вторичная профилактика инсульта, антиагреганты, дипиридамол

Для цитирования: Костенко Е.В., Петрова Л.В., Энеева М.А., Кравченко В.Г. Актуальные аспекты медицинской реабилитации пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку. *Медицинский совет*. 2021;(10):22–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-22-33>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Priorities of medical rehabilitation of patients with recent experience of transient ischemic attack

Elena V. Kostenko^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0629-9659, Ekostenko58@mail.ru

Liudmila V. Petrova², ORCID: 0000-0003-0353-553X, ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva², ORCID: 0000-0002-3747-2111, eneева.m@yandex.ru

Viktoriya G. Kravchenko¹, ORCID: 0000-0002-1118-8462, krauchetz@rambler.ru

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

² Moscow Centre for Research & Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 70, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Abstract

Introduction. Transient ischemic attacks can be a predictor of a more severe cardiovascular event, the risk of which depends on many factors that requires a personalized approach. Neuropsychological disorders (cognitive, emotional) have a significant impact on quality of life and social activity and are often underestimated in patients with TIA. Comprehensive medical rehabilitation with the inclusion of antithrombotic therapy and psychocorrection measures may reduce the risk of recurrent cardiovascular events in patients with TIA.

Purpose of the study: to substantiate the efficiency of complex medical and non-pharmacological rehabilitation in patients who underwent TIA by analyzing the characteristics of the main and leading concomitant diseases.

Materials and methods. The morbidity of 351 TIA patients was studied and analyzed. The average age of the examined patients was 58.6 ± 2.2 years, there were 64.9% of women and 35.1% of men. All patients received an individualized medical rehabilitation program for 12 months with correction of identified neuropsychological disorders. Depending on background and concomitant diseases the antiplatelet or anticoagulants therapy was differently administrated.

Results and discussion. Psychological, cognitive, and physical disorders (based on subjective complaints) are common in patients with TIA. The prevalence of mental disorders in patients with TIA was 138.2 cases per 100 patients. The correction of cognitive impairment, depressive symptoms is associated with improved quality of life ($p < 0.05$). Repeated acute cerebrovascular events (TIA, ischemic stroke) were recorded during the first 6 months after TIA in 29 patients (10.4%) with severe stenosis of the brachiocephalic arteries, severe arterial hypertension and paroxysmal atrial fibrillation.

Conclusion. The importance of comprehensive medical and social rehabilitation of patients with TIA is determined. The participation of a psychotherapist as a member of a multidisciplinary team is necessary. A significant role of the secondary prevention of acute cerebrovascular events is assigned to rational antithrombotic therapy.

Keywords: TIA, cognitive disorders, emotional disorders, medical rehabilitation, secondary prevention of stroke, antiplatelet therapy, dipyridamole

For citation: Kostenko E.V., Petrova L.V., Eneeva M.A., Kravchenko V.G. Priorities of medical rehabilitation of patients with recent experience of transient ischemic attack. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):22–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-22-33>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время глобальный консенсус по определению транзиторной ишемической атаки (ТИА) отсутствует. Современные классические критерии определяют ТИА как преходящий эпизод очаговых мозговых симптомов, обусловленный региональной ишемией тканей головного мозга, спинного мозга или ишемическими симптомами сетчатки, не приводящий к развитию инфаркта и регрессирующий самостоятельно в течение часа, в ряде случаев симптомы сохраняются до 24 ч [1, с. 13]. Позитивные изменения при нейровизуализации могут исчезать или вновь появляться в контролльном исследовании. Так, объединенный анализ 808 пациентов из 10 центров показал, что положительная динамика на диффузно-взвешенных изображениях (ДВИ) МРТ наблюдалась чаще у пациентов, которым проводили исследование в течение 24 ч после появления симптомов, чем у обследованных позже 24 ч. Вместе с тем авторы сообщают о нестабильности изменений на ДВИ [2]. Таким образом, нецелесообразно дифференцировать ТИА от острого ишемического инсульта (ИИ), ориентируясь только на регресс изменений при МРТ.

По оценкам многочисленных когортных исследований, в разных странах заболеваемость ТИА варьирует от 0,37 до 1,1 на 1000 человек в год. Истинная частота ТИА тем не менее неизвестна, поскольку многие ТИА не распознаются. Некоторые события, диагностированные как ТИА, имеют другую этиологию, такую как мигрень или эпилептические приступы [3].

Клиническое и прогностическое значение ТИА заключается в том, что она может являться предвестником инсульта и острого кардиоваскулярного события. По данным разных авторов, у пациентов, перенесших инсульт, ТИА в анамнезе отмечаются в 7–40% случаев; краткосрочный риск ИИ после ТИА оценивается в 3–10% в течение 2 дней, 5% – до 7 дней и 9–17% – в течение первого месяца [4]. Риск

инсульта после ТИА различен для каждого человека в зависимости от его модифицируемых (артериальное давление, диабет, гиперлипидемия и дислипидемия, курение, малоподвижный образ жизни и ожирение) и немодифицируемых (возраст, пол) факторов риска [5–7]. Для прогнозирования будущих цереброваскулярных событий (ЦВС) после ТИА были разработаны клинические системы оценки риска (ABCD, ABCD2, ABCD2-I, ABCD3-I и калифорнийское правило), которые позволяют диагностировать ТИА, маршрутизировать пациентов в неотложный стационар, выявлять пациентов с высоким риском развития инсульта в ближайшие 48 ч или с высоким риском тяжелого ИИ [6].

Как правило, пациенты с ТИА после проведения обследования и исключения церебрального инсульта (ЦИ) выписываются в амбулаторную сеть без рекомендаций проведения дальнейшей реабилитации [7]. Пациенты оцениваются как «полностью выздоровевшие», способные функционировать на том же уровне, что и до перенесенной ТИА. Однако у таких пациентов сохраняется риск нетрудоспособности. Установлено, что вследствие микроструктурных изменений при ТИА происходит подкорково-корковая дезинтеграция. При этом моторная функция не страдает, но развиваются нейропсихологические нарушения, что не менее значимо для функционирования пациента, чем двигательные расстройства [8].

Данные эпидемиологических исследований последнего времени показывают, что многие люди с ТИА испытывают остаточные симптомы, которых не было ранее [9–13]: зависимость от окружающих, снижение качества жизни [14–16] и трудности с возвращением к работе или обычной деятельности [17–20]. В работах, посвященных комплексному изучению состояния пациентов после ТИА, сообщалось о различном спектре нейропсихологических расстройств, включая: тревогу [21–23], эмоциональные расстройства [20–25], когнитивные нарушения [9–10, 13, 19], усталость [9–10, 25–27], физическую слабость [25–27] нарушение

ния зрения [25] и нарушения речи [26]. Выявлено негативное влияние ТИА на способность пациентов активно передвигаться в течение последующих 6 мес. после ТИА, возвращаться к работе [17, 25, 27]. После перенесенной ТИА снижается производительность труда [15, 17, 19, 21], социальная вовлеченность [10, 15, 17, 19, 28], наблюдаются проблемы в семейных отношениях [15, 17, 28, 29].

В популяционных когортных исследованиях установлено, что раннее оказание неотложной помощи при ТИА снижает 90-дневный риск ИИ на 80%. В научном соглашении АНА/ASA (2009)ratифицировано оказание помощи при ТИА как при инсультах [30]. Мероприятия по снижению рецидивного риска инсульта включают антитромбоцитарную терапию (аспирин и/или клопидогрел), антикоагулянты, статины, антигипертензивные средства, проведение эндартерэктомии при стенозе сонной артерии на $\geq 50\%$, а также модификацию образа жизни. Однако, согласно данным, представленным T. Hoshino et al., антитромботические препараты назначаются только одной трети пациентов с ТИА [31].

Вопросы реабилитации пациентов, перенесших ТИА, мало освещены в литературе и недостаточно изучены. В основной работе данной направленности посвящены вторичной профилактике ИИ, в первую очередь медикаментозной. Зарубежные авторы в своих статьях определяют необходимость раннего начала и комплексности реабилитации, которая должна включать коррекцию модифицируемых факторов риска [32–34]. В проведенных исследованиях показана эффективность реабилитационных мероприятий только в отношении снижения систолического артериального давления [7, 35]. S. Marzolini et al. выявили, что реабилитация после ТИА улучшает показатели работы сердечно-сосудистой системы и индекс массы тела. Тем не менее динамика психологического состояния и социальной поддержки этих пациентов детально не изучалась [36].

W. Wooley et al. доказали, что раннее применение физических упражнений приводит к улучшению показателей гемодинамики в крупных артериях, что снижает риск повторных ЦИ [37]. Также H.M. Boss et al. провели исследование пациентов с началом физической реабилитации в остром периоде ТИА и предположили, что раннее применение физических упражнений может быть способом повышения эффективности профилактики ИИ [38]. Исследования C. Kamm et al. подчеркивают важность междисциплинарного подхода при медицинской реабилитации в амбулаторных условиях, которая сочетает элементы вторичной профилактики и нейрореабилитации, что приводит к снижению сосудистых факторов риска, улучшению неврологической функции и качества жизни пациента [39].

Значительную роль в программе реабилитации пациентов, перенесших ТИА, занимает психологическая реабилитация. По мнению H. Ihle-Hansen et al., развитие тревоги и депрессии у этих пациентов вызвано сосудистым поражением и психологической реакцией. Структурированная, мультидисциплинарная многофакторная программа, включающая управление факторами сосудистого риска, может быть ассоциирована с более низкой распространенностью

депрессивных симптомов через год после сосудистого события [40]. Необходимо учитывать мотивацию пациентов, т. к. многие из них недооценивают свое состояние после ТИА и не получают должной медицинской помощи в связи с отказом от госпитализации [41–42]. Также различается отношение пациентов к ТИА в зависимости от их пола. A. Franzen-Dahlin et al. показали, что женщины воспринимают ТИА так же, как инсульт, в то время как мужчины менее настороженно относятся к своему здоровью после ТИА по сравнению с инсультом [43]. D. Brouwer-Grossen et al. изучали особенности мотивации пациентов по модификации образа жизни после перенесенных ТИА и малого инсульта. Ими были выявлены наиболее значимые факторы в модификации образа жизни: самоэффективность, страх и эффективность ответа [44]. Умение преобразовывать копинг-стратегии пациента увеличивает эффективность реабилитационной программы [17].

Предоставление информации о заболевании квалифицированными медицинскими работниками, поддержка со стороны медицинского персонала и семьи способствует повышению приверженности лечебным мероприятиям и вторичной профилактике инсульта [9, 45]. По данным систематического обзора с включением 5 900 пациентов с ТИА, большинство из них чувствовали себя брошенными и одинокими после выписки. Потребности пациентов на амбулаторном этапе включали информацию об образе жизни и профилактике инсульта. Информирование о диагнозе и риске инсульта предоставлялось в острой стадии и считалось неадекватным большинством пациентов. Полученные сведения были трудными для восприятия, общими и неперсонализированными; язык был слишком медицинским; врачи давали противоречивые советы. Клиницисты амбулаторной помощи признавали, что не идеально предоставляли информацию пациенту и не проверяли ее понимание пациентами, предполагая, что это было сделано в стационаре [9].

Таким образом, разработка индивидуальной программы реабилитационных мероприятий с учетом особенностей ведущих клинических и нейропсихологических проявлений, сопровождающих перенесенную ТИА, сопутствующих заболеваний, социально-гигиенических характеристик образа жизни позволит эффективно скорректировать имеющиеся расстройства и снизить риск повторного сосудистого события у пациентов, перенесших ТИА.

Целью исследования явилось научное обоснование эффективности комплексных медикаментозных и нефармакологических реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших ТИА, с учетом особенностей основного и сопутствующих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе филиала Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины были изучены клинико-неврологические особенности у 351 пациента (женщин – 64,9%, мужчин – 35,1%) с перенесенной первичной ТИА за период 2016–2018 гг. Средний возраст обследован-

ных $58,6 \pm 2,2$ года (женщины – $59,6 \pm 2,3$ года; мужчины – $57,6 \pm 2,2$ года). Давность перенесенной ТИА колебалась от 9 до 20 дней, составляя в среднем $14,4 \pm 6,1$ дня. Ранее эпизодов цереброваскулярных нарушений у исследуемых пациентов не отмечалось.

Наиболее частой локализацией ТИА являлся вертебрально-базиллярный бассейн – 47,86% (168 пациентов); в 21,65% случаев (76 пациентов) ТИА диагностирована в бассейне правой средней мозговой артерии и у 107 (30,49%) пациентов – в бассейне левой средней мозговой артерии. Всем пациентам проводилась МРТ с анализом режима ДВИ.

В зависимости от этиопатогенетических факторов выделяли следующие вероятные причины ТИА:

1. ТИА, обусловленные атеростенозом, атеротромбозом и артериоартериальной эмболией церебральных артерий (атеротромботический подтип) – у 142 (40,4%) пациентов.
2. ТИА, связанные с заболеваниями сердца, в т. ч. эмбологенными формами ишемической болезни сердца, при наличии значимых нарушений ритма (кардиоэмболический подтип) – в 34 случаях (9,7%).
3. ТИА, определяемые гипертоническим стенозом и окклюзией интракраниальной артерии, – у 70 больных (19,9%).
4. ТИА, обусловленные нестабильностью системной и мозговой гемодинамики (гемодинамические факторы); при наличии tandemных стенозов экстра- и интракраниальных артерий каротидной или вертебро-базиллярной систем, а также их деформаций и аномалий (гемодинамический вариант) – у 62 пациентов (17,7%).
5. ТИА с неустановленной причиной – в 12,3% (43 пациента с артериовенозными мальформациями, аневризмами интракраниальных артерий; гемодинамически значимыми извитостями подключичных, внутренних сонных, общих сонных артерий, конкурирующими заболеваниями).

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, ведущее место занимали болезни системы кровообращения (32,6%), психические расстройства (31,5%) и болезни эндокринной системы (15,5%), составляя суммарно 79,6% всей выявленной патологии (табл. 1).

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречалось сочетание артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Установлена достоверная положительная взаимосвязь между количеством болезней системы кровообращения и развитием острого цереброваскулярного синдрома ($r = 0,688 \pm 0,15$; $p < 0,05$).

При неврологическом осмотре очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

При проведении нейропсихологического обследования впервые развившиеся после ТИА психические нарушения выявлены у большей части пациентов (распространенность составила 138,2 случая на 100 пациентов; табл. 2). Преобладали органическое тревожное расстройство (52,8%); когнитивные нарушения (КН) в виде умерен-

● **Таблица 1.** Ранговое распределение сопутствующих заболеваний по классам болезней у обследованных пациентов (в % к итогу)

● **Table 1.** Rank disease-class distribution of concomitant diseases in the examined patients (as percentage of total)

Ранг	Классы болезней	% заболеваний
1	Болезни системы кровообращения	32,6
2	Психические расстройства	31,5
3	Болезни эндокринной системы	15,5
4	Болезни костно-мышечной системы	8,2
5	Болезни органов дыхания	4,3
6	Болезни мочеполовой системы	3,7
7	Болезни органов пищеварения	2,2
8	Болезни крови и кроветворных органов	1,9
	Итого	100

● **Таблица 2.** Распространенность психических расстройств среди пациентов, перенесших ТИА

● **Table 2.** Prevalence of mental disorders among TIA patients

Наименование болезней	абс.	На 100 пациентов
Когнитивные нарушения	109	31,1
Из них		
Умеренные когнитивные нарушения	70	19,9
Деменция легкой степени	27	7,7
Деменция средней степени	12	3,4
Органическое тревожное расстройство	256	72,9
Депрессивное расстройство	62	17,7
Из них		
Доклиническое депрессивное расстройство	44	12,5
Депрессивное расстройство легкой степени	12	3,4
Депрессивное расстройство средней степени	6	1,7
Органическое эмоционально-лабильное расстройство	58	16,5

ного когнитивного расстройства и сосудистой деменции легкой и умеренной степени выраженности (22,5%). Эмоциональные расстройства в виде субклинических форм депрессии и депрессии легкой степени диагностированы в 12,8% случаев; органическое эмоционально-лабильное расстройство – у 11,9% пациентов.

Установлена прямая, сильная и достоверная корреляционная взаимосвязь между степенью выраженности КН и наличием у пациентов АГ ($r = 0,95$, $p < 0,05$), выраженностю эмоциональных расстройств и АГ ($r = 0,95$, $p < 0,05$), а также со стадией АГ ($p < 0,05$). Сочетание нейропсихологических расстройств с ИБС у исследуемой группы пациентов выявлено в 47,4% случаях.

При оценке жалоб, развившихся после ТИА, а также по данным соматоневрологического и дополнительных методов обследования выделены основные клинические синдромы: цефалгический (73,2%); астенический (83,2%); вестибулярный (у 63,5%); эмоциональные расстройства (53,0%); когнитивные нарушения (22,5%).

Для оценки степени выраженности патологии брахицефальных артерий, исключения гемодинамически значимых стенозов проводилось дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи.

Все пациенты получали индивидуализированную программу медицинской реабилитации (ИПРМ), которая включала базовую медикаментозную терапию, индивидуальную или групповую лечебную физкультуру, кинезиотерапию с использованием методик PNF (проприоцептивное нейромышечное облегчение), методики биологической обратной связи (стабилотренинг); индивидуальную и групповую психотерапию с формированием адекватных копинг-стратегий, посещение школ профилактики инсульта, направленных на коррекцию модифицируемых факторов образа жизни. Обязательными являлись занятия лечебной физкультурой (ЛФК) в домашних условиях длительностью 40 мин – 1 ч, выполняемые пациентом самостоятельно по индивидуально подобранный программе. Реализация ИПРМ осуществлялась при участии мультидисциплинарной реабилитационной команды: врача-невролога, врача ЛФК, инструктора ЛФК, врача-психотерапевта, медицинского психолога; кроме того, привлекались специалисты междисциплинарного взаимодействия – врачи-консультанты: кардиолог, терапевт, эндокринолог.

Врачом-кардиологом/терапевтом осуществлялась коррекция и контроль терапии АГ и липидного профиля. Исходя из патогенетической значимости, все пациенты с ТИА получали антитромботическую терапию в зависимости от выраженности клинических проявлений фоновых сопутствующих заболеваний.

У 72 пациентов с ТИА по данным ультразвуковых и нейровизуализационных методов исследования выявлены: артериовенозные мальформации (8 пациентов, 2,2%), аневризмы интракраниальных артерий (2 пациента, 0,5%), гемодинамически значимые стенозы подключичных, внутренних сонных, общих сонных артерий (стеноз > 70%; 62 пациента; 17,7%). Пациенты данной группы были направлены на консультацию ангиохирурга для решения вопроса о применении ангиохирургических методов лечения и не включались в исследование.

Первая группа наблюдения – 75 пациентов с ТИА – в составе комплексной медикаментозной реабилитации получали препарат дипиридамол в дозе 75 мг 3 раза в сутки на протяжении 12 мес. Эту группу представляли пациенты с гемодинамически незначимым стенозом подключичной артерии, общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, основной артерии (от 50 до 70%), АГ, ИБС без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и без нарушений ритма сердца. Из них 41 женщина, средний возраст $61,6 \pm 2,2$ года; 34 мужчины, средний возраст $57,6 \pm 2,4$ года. В связи с сочетанием нескольких факторов риска инсульта (тяжелая АГ + ИБС) 38 пациентам (50,7%) назначалась комбинация дипиридамола (225 мг/сут) с ацетилсалициловой кислотой (АСК, 75 мг/сут). Следует отметить, что эти пациенты ранее не получали антиагрентную терапию.

Вторая группа наблюдения включала 134 пациента с ранними признаками атеросклероза, гемодинамически

незначимым стенозом подключичной артерии, общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, основной артерии ($\leq 20\%$), АГ, ИБС без ИМ в анамнезе и без нарушений ритма сердца; пациенты принимали АСК в дозе 75–100 мг/сут; из них 92 пациента ранее не получали препараты данной группы (68,7%).

Третью группу составили 36 пациентов с гемодинамически незначимым стенозом подключичной артерии, общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, основной артерии (от 50 до 70%), ИБС с наличием в анамнезе перенесенного ИМ; им назначен клопидогрел 75 мг/сут; 8 пациентов ранее не получали антитромботическую терапию;

Четвертую группу наблюдения представляли 34 пациента с ИБС, с постоянной или пароксизмальной формой мерцательной аритмии, наличием тромбозов периферических вен в анамнезе, которые продолжили прием ранее назначенного ривароксабана 15 мг/сут.

Группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам.

Длительность наблюдения пациентов составила 12 мес. Неврологический статус, состояние психических функций оценивали исходно, до начала комплексной реабилитации (1-й визит), через 3 мес. (2-й визит) и через 12 мес. от начала реабилитационного курса (3-й, окончательный визит).

Прием базисной терапии, регулярность приема антитромботической терапии и выполнение ИПРМ уточнялись на каждом визите.

Первичной конечной точкой являлись сосудистое событие/сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или кровотечение.

В качестве вторичных конечных точек выступали изменения показателей соматоневрологического и нейропсихологического обследований. Эффективность программы реабилитации оценивалась по динамике неврологического статуса и шкал (табл. 3): балльная оценка субъективной выраженности неврологических симптомов; краткая шкала оценки высших психических функций (MMSE – Mini-Mental State Examination); госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale); оценка качества жизни по европейскому опроснику качества жизни EuroQol EQ-5D-5L. На 2-м и 3-м визитах контролировался ряд лабораторных показателей крови с целью уточнения гемореологических свойств крови (тромбоциты, гематокрит, время кровотечения по Дьюку, агрегация тромбоцитов, МНО, содержание фибриногена).

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015. В исследовании использовались методы описательной и сравнительной статистики. Для оценки количественных параметров проводилось вычисление среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для исследования зависимостей между переменными применяли коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки (p) менее 0,05.

● **Таблица 3.** Методики, используемые в исследовании
 ● **Table 3.** Techniques used in the study

Изучаемые показатели	Методика обследования
Наличие неврологических симптомов, психоэмоциональных нарушений	Неврологический статус; балльная оценка субъективной выраженности неврологических симптомов
Когнитивные функции	Краткая шкала оценки высших психических функций MMSE (Mini-Mental State Examination)
Наличие и выраженность депрессии	Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)
Оценка качества жизни	Европейский опросник качества жизни EuroQol EQ-5D-5L (version 1.0, 2011, в сочетании с визуализирующей аналоговой шкалой)
Оценка состояния сосудистой стенки	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
Исключение риска кровотечения, влияние на тромбоцитарное звено гемостаза	Гемореологические свойства крови (тромбоциты, гематокрит, время кровотечения по Дьюку, агрегация тромбоцитов, МНО, содержание фибриногена)

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 134 пациентов (38,2%) установлены начальные признаки атеросклероза с увеличением толщины комплекса интима-медиа 0,9–1,4 мм, развитием стенозов подключичной артерии, внутренней сонной артерии, основной артерии $\leq 20\%$. Стеноз подключичной артерии, внутренней сонной артерии, основной артерии $\leq 50\%$ наблюдался у 109 больных (31,1%); в 36 случаях (10,3%) – стенозирование крупных артерий до 50–70%.

В связи с выявленными мальформациями, аневризмами и стенозами 72 пациента были направлены на консультацию ангиохирурга для решения вопроса о применении ангиохирургических методов лечения и не включались в исследование.

Анализ динамики показателей шкалы балльной оценки субъективной выраженности неврологических симптомов позволил выявить уменьшение выраженности соматовегетативных расстройств у пациентов, включенных в исследование. Изначально большинство пациентов предъявляли жалобы на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, нарушение концентрации внимания, депрессию, нарушение сна. Через 3 мес. реабилитации значительная часть больных отмечала уменьшение частоты и выраженности астении, утомления ($p < 0,001$), улучшились когнитивные функции и сон ($p < 0,05$). достоверно снизилась выраженность головной боли, головокружения, нарушений координации ($p < 0,05$).

Исследование когнитивного статуса по шкале MMSE выявило эффективность комплексной программы реабилитации в отношении когнитивных функций. Через 3 мес. наблюдения отмечены статистически значимые изменения суммарного показателя теста у пациентов первой и второй групп, достигавшего уровня легких КН к окончанию наблю-

дения через 12 мес. ($p < 0,05$) во всех группах (табл. 4). Следует отметить, что темпы прироста показателей баллов MMSE был выше у пациентов первой группы наблюдения.

Как указывалось ранее, эмоциональные нарушения в виде тревожных и депрессивных расстройств различной степени выраженности наблюдались у 65,6% больных, перенесших ТИА. При этом примерно каждый второй пациент (45,7%) имел сочетание КН с депрессивным расстройством или сочетание депрессивного и тревожного расстройства. Эмоциональные расстройства чаще диагностировались у женщин в возрасте 50–59 лет, депрессивное расстройство чаще встречалось у мужчин в возрасте старше 70 лет.

Эмоциональные расстройства характеризовались сниженным фоном настроения, подавленностью, внутренней напряженностью, беспокойством, тревожностью. У большинства пациентов выявлялись снижение продуктивности и целенаправленности интеллектуальной деятельности, низкая мотивация к возвращению к трудовой деятельности и социально-средовым отношениям, нарушение концентрации активного внимания, низкий уровень активности и побуждений к выполнению ИПМР.

Важной составляющей реабилитационного процесса явились регулярное наблюдение психотерапевтом, проведение индивидуальной и групповой психотерапии, посещение школ профилактики инсульта один раз в 3 мес., что способствовало формированию адаптивных копинг-стратегий и приверженности терапии. Среди пациентов, включенных в исследование, не было зарегистрировано случаев невыполнения назначений врача более чем в течение 1–3 дней.

По рекомендациям психотерапевта 39 (13,98%) пациентов получали терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Исходно уровень тревоги по HADS составлял в среднем 9,6 балла, причем у 45 больных диагностирована явная тревога (более 12 баллов по шкале HADS). К 3-му

● **Таблица 4.** Динамика общего балла показателя когнитивных функций по данным шкалы MMSE при проведении комплексной реабилитации у пациентов с ТИА

● **Table 4.** Changes in total cognitive function scores measured using the MMSE test in TIA patients receiving complex rehabilitation care

Группы пациентов	Общий балл			
	1-й визит	2-й визит	3-й визит	(1–3-й визит) p
Группа 1 (n = 75)	22,9 \pm 1,13	26,7 \pm 1,32*	26,98 \pm 1,3*	t = 2,32; p < 0,05
Группа 2 (n = 134)	22,4 \pm 1,06	26,4 \pm 1,1	26,2 \pm 1,11*	t = 2,48; p < 0,05
Группа 3 (n = 36)	22,8 \pm 1,17	25,6 \pm 1,19	25,8 \pm 1,2	t = 1,79; p > 0,05
Группа 4 (n = 34)	21,9 \pm 1,1	24,0 \pm 1,1	25,1 \pm 1,11*	t = 2,05; p < 0,05

Примечание. Достоверность различий – p – исходно и после лечения. * $p < 0,05$.

мес. реабилитации средний балл тревоги по шкале HADS у пациентов снизился. К концу 12-го мес. наблюдения прослеживалось дальнейшее снижение показателей тревоги до 7,8 балла, что ниже диагностического показателя субклинической и явной тревоги (8 и 12 баллов соответственно).

Позитивная динамика показателей депрессии шкалы HADS также наблюдалась в течение всего периода наблюдения. Исходно средний балл выраженности депрессии составлял 9,2; у 41 больного регистрировалась явная депрессия (более 12 баллов по шкале HADS). Ко второму визиту наблюдалось постепенное снижение среднего балла депрессии, который к моменту завершения исследования (12 мес.) составил 7,8 ($p < 0,05$; ниже диагностического показателя субклинической и явной депрессии – 8 и 12 баллов соответственно). Результаты представлены в табл. 5.

Изменения показателей тревоги и депрессии по шкале HADS ассоциировались с улучшением субъективных характеристик головокружения и нарушений координации. Корреляционный анализ выявил наличие сильной положительной связи между показателями интенсивности головокружения, нарушений координации и уровнем тревоги ($r = 0,72$; $p < 0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать о взаимосвязи выраженной эмоциональных расстройств и степени нарушений координации.

Исследование качества жизни по опроснику EuroQol-5D определило наличие проблем со здоровьем у всех пациентов по всем пунктам шкалы. В ходе проведенной комплексной медицинской реабилитации зафиксировано улучшение показателей по всем пунктам опросника, статически значимые различия показателей были уже через 3 мес. реабилитации ($p < 0,05$). К концу 12-месячного периода наблюдения сохранялась позитивная динамика (табл. 6).

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ДИПИРИДАМОЛА

Значимых побочных эффектов за 12 мес. исследования не выявлено. У 6 пациентов (8%) отмечалось появление тошноты и головокружения в первый месяц приема дипиридамола. Эти явления исчезли самостоятельно при назначении препарата непосредственно после приема пищи. У пяти пациентов (6,6%) наблюдалась кратковременная тахикардия, не потребовавшая дополнительных назначений. Четыре пациента (5,3%) жаловались на периодическое появление головной боли распирающего характера, что не требовало приема анальгетиков или отмены дипиридамола. В трех случаях (4%) регистрировалось снижение АД ниже адаптированных показателей, в связи с чем кардиологом проводилась коррекция антигипертензивной терапии.

Клинически значимых отклонений лабораторных показателей (тромбоциты, гематокрит, время кровотечения по Дьюку, агрегация тромбоцитов, МНО, содержание фибриногена) на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии «АСК + дипиридамол» не наблюдалось.

● **Таблица 5.** Динамика эмоциональных нарушений по шкале HADS на фоне курса реабилитации у пациентов с ТИА
● **Table 5.** Changes in emotional disorders measured using the HADS scale in TIA patients receiving a rehabilitation course

Группы пациентов	Сумма баллов		
	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Депрессия			
Группа 1 (n = 75)	8,9 ± 1,1	7,5 ± 1,4	7,5 ± 1,4
Группа 2 (n = 134)	9,2 ± 2,6	8,6 ± 2,5	7,6 ± 2,2
Группа 3 (n = 36)	9,2 ± 1,0	8,4 ± 1,1	7,7 ± 1,19
Группа 4 (n = 34)	9,4 ± 1,1	8,9 ± 1,2	8,0 ± 1,28
Тревога			
Группа 1 (n = 75)	9,4 ± 1,0	8,7 ± 1,3	7,6 ± 1,45
Группа 2 (n = 134)	9,8 ± 1,6	8,5 ± 2,2	7,9 ± 2,4
Группа 3 (n = 36)	9,7 ± 0,9	9,4 ± 1,1	7,7 ± 1,2
Группа 4 (n = 34)	9,5 ± 1,0	8,9 ± 1,1	8,0 ± 1,18

● **Таблица 6.** Динамика показателей качества жизни по визуально-аналоговой шкале EQ-5D под влиянием методов реабилитации у пациентов ТИА

● **Table 6.** Changes in quality-of-life scores measured using the EQ-5D visual analogue scale under the influence of rehabilitation methods in TIA patients

Группы пациентов	1-й визит	2-й визит	3-й визит	р (1-3-й визит)
Группа 1 (n = 75)	46,0 ± 2,5	63,4 ± 2,8	69,5 ± 2,9*	t = 6,25; p < 0,05
Группа 2 (n = 134)	46,4 ± 3,1	61,2 ± 3,5*	71,3 ± 4,6*	t = 4,49; p < 0,05
Группа 3 (n = 36)	46,3 ± 2,5	49,7 ± 2,4	66,4 ± 2,8*	t = 5,46; p < 0,05
Группа 4 (n = 34)	47,8 ± 2,3	60,8 ± 2,4*	62,8 ± 2,8*	t = 4,14; p < 0,05

Примечание. Достоверность различий – р – исходно и после реабилитации. * $p < 0,05$.

В целом 50,7% (38 пациентов) дали оценку переносимости дипиридамола как отличную, 22,7% (17 пациентов) – как хорошую, 20 пациентов (26,6%) – как удовлетворительную.

ПОВТОРНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ СОБЫТИЯ

Повторные ТИА, повторный ИИ, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда у пациентов первой группы на протяжении всего 12-месячного периода наблюдения не зарегистрированы. Значимых побочных эффектов комбинированной антитромбоцитарной терапии «АСК + дипиридамол», геморрагических осложнений у этой группы больных не наблюдалось.

Повторные ТИА развились у 24 (11,8%) пациентов второй, третьей и четвертой групп с гемодинамически незначимым стенозом подключичной артерии, общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, основной артерии (от 50 до 70%), ИБС с наличием в анамнезе перенесенного ОИМ, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Повторные ТИА развились в среднем через $4,5 \pm 1,2$ мес. после первичной атаки. Среди пациентов, перенесших повторные ТИА, преобладали мужчины – 24 (61,5%), средний возраст которых составил $62,5 \pm 3,7$ года.

ИИ развился у 2,5% (5) пациентов в среднем через $3,4 \pm 0,5$ мес. после ТИА без значимых различий между мужчинами и женщинами, средний возраст составил $63,7 \pm 2,1$ года. Это были пациенты со стенозами брахиоцефальных артерий 50–70% – 2 человека и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий – 3 пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Работы отечественных и зарубежных авторов демонстрируют, что ТИА могут являться предвестником более тяжелого сердечно-сосудистого события, риск которого различается в зависимости от многих факторов, что требует индивидуализированного подхода [5–7]. Огромного внимания заслуживают нейропсихологические изменения (когнитивные, эмоциональные расстройства) у пациентов с ТИА, которые встречаются в высоком проценте случаев, оказывая влияние на качество жизни и ограничивая эффективность проводимых реабилитационных мероприятий [9–10, 20–25].

Так, в систематическом обзоре MEDLINE, EMBASE, PSYINFO, CINAHL, Кокрейновских библиотек и научной литературе в период с января 1993 г. по апрель 2013 г. комплексная оценка состояния пациентов после ТИА выявила разнообразие остаточных симптомов [21]. Они включали функциональные нарушения, такие как слабость конечностей и их онемение; когнитивные нарушения, трудности с памятью; невнятность речи; эмоциональные проблемы, чувство подавленности, растерянности; общую слабость.

Сами пациенты определяли тревогу и усталость как наиболее значимые последствия ТИА. Многие пациенты отмечали потерю идентификации, а некоторые испытывали трудности в принятии диагноза, особенно пациенты моложе 65 лет. Некоторые пациенты описывали остаточные проблемы как скрытые из-за отсутствия физических симптомов, в связи с чем считали, что «не имеют права» обращаться за помощью по нефизическим проблемам [9].

Все пациенты с ТИА сообщали о КН, которые были тонкими и охватывали не более четырех областей: исполнительное функционирование, память, внимание и речь. Проблемы с исполнительными функциями включали трудности с выполнением инструкций, приготовлением пищи и планированием поездок. Дефицит внимания заключался в нарушении концентрации внимания.

Скрытые когнитивные проблемы оказывали значительное влияние на жизнь пациентов, возвращение к работе или способность к адекватной самооценке, водительской компетентности. Поэтому скрининговые тесты и лечение должны быть специфичны и персонализированы подобраны [9, 13].

Большая часть пациентов описывали негативные последствия в социальной жизни, такие как остаточные симптомы или потеря уверенности, препятствующие участию в привычной социальной деятельности, хобби, физических упражнениях. Ряд больных отмечали неспособность участвовать в своей обычной деятельности, изменения в семейных ролях, когда другим членам семьи приходилось брать на себя домашние обязанности (например, уход за детьми или финансы). Кроме того, указывалось на страх членов семьи перед тяжелым инсультом пациента [10, 15, 17, 19, 28–29].

Отсутствие дополнительной реабилитационной поддержки, немотивированная усталость, психологические или когнитивные нарушения приводят к снижению качества жизни и влияют на способность людей возвращаться к работе и социальной деятельности. Тем не менее вопросы реабилитации пациентов с ТИА остаются открытыми. Существующие национальные рекомендации по лечению ТИА обозначают необходимость медикаментозного раздела реабилитации с включением антитромботической, гипотензивной и гиполипидемической терапии, но не касаются вопросов психологической и социальной реабилитации.

Эффективная медикаментозная профилактика повторного цереброваскулярного события проводится в настоящее время только у одной трети пациентов. Хирургические методы лечения осуществляются сравнительно редко [31]. В нашем исследовании установлено, что общее число пациентов, которым ранее, непосредственно после перенесенной ТИА, не была рекомендована антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия, составило 105 (37,6%), 72 пациента (20,5%) нуждались в консультации ангиохирурга для решения вопроса об оперативном лечении, что сообразуется с данными других авторов.

Оптимальной стратегией вторичной профилактики серьезных сердечно-сосудистых событий после ТИА является коррекция модифицируемых факторов риска [5–7]. Эффективность антиагрегантной терапии в целях вторичной профилактики инсульта не вызывает сомнений, что подтверждается данными крупных мультицентровых исследований. В настоящее время продолжается уточнение принципов персонализированного выбора антиагрегантного препарата, оптимизация доз, поиск препаратов с плейотропным действием на функцию эндотелия [46].

Среди многообразия средств с различным механизмом тромбоцитарной антиагрегации (ингибиторы циклооксигеназы – АСК; antagonists аденозиновых рецепторов – клопидогрел, тиклопидин; ингибиторы фосфодиэстеразы – дипиридамол) хорошо зарекомендовал себя в ангионеврологии дипиридамол. Основным

фармакологическим эффектом дипиридамола является уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение микроциркуляции, торможение процесса тромбообразования. Крайне важно воздействие дипиридамола не только на клетки крови, но и на сосудистую стенку, что клинически выражается в понижении сопротивления коронарных и мозговых сосудов на уровне мелких ветвей и артериол, раскрытии нефункционирующих коллатералей, увеличении объемной скорости коронарного и церебрального кровотока, уменьшении общего периферического сопротивления сосудов, снижении артериального давления. У препарата отмечены также антиоксидантный эффект и свойство подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует торможению развития атеросклеротических бляшек [46]. К дополнительным эффектам дипиридамола относят некоторое венотоническое действие, умеренно выраженное положительное инотропное действие. Безопасность длительного приема дипиридамола у пациентов, перенесших ИИ, как в монотерапии, так и в сочетании с АСК продемонстрирована в крупных международных исследованиях [47].

В нашем исследовании повторное острое цереброваскулярное событие (ТИА, ИИ) среди изучаемой группы пациентов было зарегистрировано у 29 пациентов (10,4%) с наличием выраженных стенозов брахиоцефальных артерий, тяжелой АГ и с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, что ниже данных опубликованного метаанализа и систематического обзора [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом высокой распространенности нейропсихологических нарушений (65,9%) реабилитация пациентов с ТИА должна носить комплексный мультидисциплинарный и продолжительный характер с учетом индивидуальных коморбидных, психологических и когнитивных особенностей пациентов. Важная роль должна отводиться информированию пациентов, проведению школ профилактики инсульта. Это позволит снизить уровень тревоги и депрессии, улучшить когнитивный статус, показатели качества жизни пациентов, повысить мотивацию пациентов и приверженность лечебно-реабилитационным мероприятиям, ускорить возвращение к социальной активности.

Дифференцированные подходы к медицинской реабилитации, включающие вторичную профилактику цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий, с учетом клинико-неврологических особенностей основного заболевания и выраженности фоновых сопутствующих заболеваний можно рассматривать как базовую нейропротекционную и профилактическую стратегию у пациентов, перенесших ТИА, способствующую уменьшению выраженности и предотвращению прогрессирования нейропсихологических расстройств и контролирующую риск повторного развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий.



Поступила / Received 17.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2021

Принята в печать / Accepted 10.02.2021

Список литературы

- Учимая Ш., Амаренко П., Минемацу К., Вонг К.С.Л. *Транзиторные ишемические атаки*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2016. 224 с. Режим доступа: https://fileskachat.com/download/71450_8a8321f86e35e87ee973a78f0913a04f.html.
- Simmons B.B., Cirignano B., Gadegbeku A.B. Transient ischemic attack: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2012;86(6):521–526. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062043/>
- Johnston S.C. Clinical practice. Transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1687–1692. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp020891>.
- Gupta H., Farrell A., Mittal M. Transient ischemic attacks: predictability of future ischemic stroke or transient ischemic attack events. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:27–35. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S54810>.
- Johnston S.C., Rothwell PM., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558): 283–292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0).
- Rothwell PM., Giles M.F., Chandraratne A., Marquardt L., Geraghty O., Redgrave J.N., Lovelock C.E. et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370(9596):1432–1442. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61448-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61448-2).
- Heron N., Kee F., Mant J., Cupples M.E., Donnelly M. Rehabilitation of patients after transient ischaemic attack or minor stroke: pilot feasibility randomised trial of a home-based prevention programme. *Br J Gen Pract*. 2019;69(687):e706–e714. <https://doi.org/0.3399/bjgp19X705509>.
- Костенко Е.В., Петрова Л.В. Транзиторные ишемические атаки: их значимость в прогрессировании цереброваскулярных заболеваний и актуальные вопросы медицинской реабилитации. *Медицинский совет*. 2019;(9):22–30. 10.21518/2079-701X-2019-9-22-30.
- Turner G.M., McMullan C., Atkins L., Foy R., Mant J., Calvert M. TIA and minor stroke: a qualitative study of long-term impact and experiences of follow-up care. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):176. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-1057-x>.
- Moran G.M., Fletcher B., Feltham M.G., Calvert M., Sackley C., Marshall T. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2014;21(10):1258–1267. <https://doi.org/10.1111/ene.12469>.
- Sackley C.M., Mant J., McManus R.J. Functional and emotional outcomes after transient ischemic attack: a 12-month prospective controlled cohort study. *Int J Stroke*. 2019;14(5):522–529. <https://doi.org/10.1177/1747493018823158>.
- Turner G.M., Calvert M., Feltham M.G., Ryan R., Marshall T. Ongoing impairments following transient ischaemic attack: retrospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2016;23(11):1642–1650. <https://doi.org/10.1111/ene.13088>.
- van Rooij F.G., Plaizier N.O., Vermeer S.E., Górajs B.M., Koudstaal PJ., Richard E. et al. Subjective Cognitive Impairment, Depressive Symptoms, and Fatigue after a TIA or Transient Neurological Attack: A Prospective Study. *Behav Neurol*. 2017;2017:5181024. <https://doi.org/10.1155/2017/5181024>.
- Muus I., Petzold M., Ringsberg K.C. Health-related quality of life among Danish patients 3 and 12 months after TIA or mild stroke. *Scand J Caring Sci*. 2010;24(2):211–218. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2009.00705.x>.
- Verbraak M.E., Hoeksma A.F., Lindeboom R., Kwa V.I. Subtle problems in activities of daily living after a transient ischemic attack or an apparently fully recovered non-disabling stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(2):124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.05.012>.
- Wang Y.L., Pan Y.S., Zhao X.Q., Wang D., Johnston S.C., Liu L.P. et al. Recurrent stroke was associated with poor quality of life in patients with transient ischemic attack or minor stroke: finding from the CHANCE trial. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20(12):1029–1035. <https://doi.org/10.1111/cns.12529>.
- Carlsson G.E., Möller A., Blomstrand C. Managing an everyday life of uncertainty – a qualitative study of coping in persons with mild stroke. *Disabil Rehabil*. 2009;31(10):773–782. <https://doi.org/10.1080/09638280802638857>.
- Edwards D.F., Hahn M., Baum C., Dromerick A.W. The impact of mild stroke on meaningful activity and life satisfaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006;15(4): 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.04.001>.
- Fride Y., Adamit T., Maeir A., Ben Assayag E., Bornstein N.M., Korczyn A.D., Katz N. What are the correlates of cognition and participation to return to work after first ever mild stroke? *Top Stroke Rehabil*. 2015;22(5):317–325. <https://doi.org/10.1179/1074935714Z.00000000013>.
- Hommel M., Trabucco-Miguel S., Joray S., Naegele B., Gonnet N., Jaillard A. Social dysfunctioning after mild to moderate first-ever stroke at vocational age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):371–375. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.157875>.

21. Crowfoot G, van der Riet P, Maguire J. Real-life experiences of people with transient ischaemic attack or minor stroke: A qualitative literature review. *J Clin Nurs.* 2018;27(7–8):1381–1398. <https://doi.org/10.1111/jocn.14271>.
22. Chun H.Y., Whiteley W.N., Dennis M.S., Mead G.E., Carson A.J. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke.* 2018;49(3):556–564. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020078>.
23. Kirkpatrick S., Locock L., Giles M.F., Lasserson D.S. Non-focal neurological symptoms associated with classical presentations of transient ischaemic attack: qualitative analysis of interviews with patients. *PLoS One.* 2013;8(6):e66351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066351>.
24. Carnes-Vendrell A., Deus J., Molina-Seguín J., Pifarré J., Purroy F. Depression and Apathy After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Prevalence, Evolution and Predictors. *Sci Rep.* 2019;9(1):16248. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52721-5>.
25. Croot E.J., Ryan T.W., Read J., Campbell F., O'Cathain A., Venables G. Transient ischaemic attack: a qualitative study of the long term consequences for patients. *BMC Fam Pract.* 2014;15:174. <https://doi.org/10.1186/s12875-014-0174-9>.
26. Spurgeon L., James G., Sackley C. Subjective experiences of transient ischaemic attack: a repertory grid approach. *Disabil Rehabil.* 2013;35(26):2205–2212. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.774062>.
27. Gibson J., Watkins C. People's experiences of the impact of transient ischaemic attack and its consequences: qualitative study. *J Adv Nurs.* 2012;68(8):1707–1715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05849.x>.
28. Green T.L., King K.M. Experiences of male patients and wife-caregivers in the first year post-discharge following minor stroke: a descriptive qualitative study. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(9):1194–1200. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.02.008>.
29. Taule T., Råheim M. Life changed existentially: a qualitative study of experiences at 6–8 months after mild stroke. *Disabil Rehabil.* 2014;36(25):2107–2119. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.904448>.
30. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., Alberts MJ., Chaturvedi S., Feldmann E. et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40(6):2276–2293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>.
31. Hoshino T., Mizuno S., Shimizu S., Uchiyama S. Clinical features and functional outcome of stroke after transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(3):260–266. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.08.010>.
32. Deijle I.A., Van Schaik S.M., Van Wegen E.E., Weinstein H.C., Kwakkel G., Van den Berg-Vos R.M. Lifestyle Interventions to Prevent Cardiovascular Events After Stroke and Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(1):174–179. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013794>.
33. Faulkner J., McGonigal G., Woolley B., Stoner L., Wong L., Lambrick D. A randomized controlled trial to assess the psychosocial effects of early exercise engagement in patients diagnosed with transient ischaemic attack and mild, non-disabling stroke. *Clin Rehabil.* 2015;29(8):783–794. <https://doi.org/10.1177/0269215514555729>.
34. Faux S.G., Arora P., Shiner C.T., Thompson-Butel A.G., Klein L.A. Rehabilitation and education are underutilized for mild stroke and TIA sufferers. *Disabil Rehabil.* 2018;40(12):1480–1484. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1295473>.
35. Heron N., Kee F., Cardwell C., Tully M.A., Donnelly M., Cupples M.E. Secondary prevention lifestyle interventions initiated within 90 days after TIA or 'minor' stroke: a systematic review and meta-analysis of rehabilitation programmes. *Br J Gen Pract.* 2017;67(654):e57–e66. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X688369>.
36. Marzolini S., Danells C., Oh P.I., Jagroop D., Brooks D. Feasibility and Effects of Cardiac Rehabilitation for Individuals after Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(10):2453–2463. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.018>.
37. Woolley B., Stoner L., Lark S., Wong L., Lanford J., Faulkner J. Effect of early exercise engagement on arterial stiffness in patients diagnosed with a transient ischaemic attack. *J Hum Hypertens.* 2015;29(2):87–91. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.56>.
38. Boss H.M., Van Schaik S.M., Deijle I.A., de Melker E.C., van den Berg B.T., Scherder E.J. et al. A randomised controlled trial of aerobic exercise after transient ischaemic attack or minor stroke to prevent cognitive decline: the MoveIT study protocol. *BMJ Open.* 2014;4(12):e007065. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007065>.
39. Kamm C.P., Schmid J.P., Müri R.M., Mattle H.P., Eser P., Saner H. Interdisciplinary cardiovascular and neurologic outpatient rehabilitation in patients surviving transient ischemic attack or stroke with minor or no residual deficits. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(4):656–662. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.10.013>.
40. Ihle-Hansen H., Thommessen B., Fagerland M.W., Oksengård A.R., Wyller T.B., Engedal K., Fure B. Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial. *Aging Ment Health.* 2014;18(5):540–546. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.824406>.
41. Mellor R.M., Bailey S., Sheppard J., Carr P., Quinn T., Boyal A. et al. Decisions and delays within stroke patients' route to the hospital: a qualitative study. *Ann Emerg Med.* 2015;65(3):279–287.e3. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.10.018>.
42. Mc Sharry J., Baxter A., Wallace L.M., Kenton A., Turner A., French D.P. Delay in seeking medical help following Transient Ischemic Attack (TIA) or "mini-stroke": a qualitative study. *PLoS One.* 2014;9(8):e104434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104434>.
43. Franzén-Dahlin Å., Laska A.C. Gender differences in quality of life after stroke and TIA: a cross-sectional survey of out-patients. *J Clin Nurs.* 2012;21(15–16):2386–2391. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2011.04064.x>.
44. Brouwer-Goossens D., den Genutten L., Lingsma H.F., Dippel D.W.J., Koudstaal P.J., den Hertog H.M. Self-efficacy for health-related behaviour change in patients with TIA or minor ischemic stroke. *Psychol Health.* 2018;33(12):1490–1501. <https://doi.org/10.1080/08870446.2018.1508686>.
45. Kamara S., Singh S. What are the patient-held illness beliefs after a transient ischaemic attack, and do they determine secondary prevention activities: an exploratory study in a North London General Practice. *Prim Health Care Res Dev.* 2012;13(2):165–174. <https://doi.org/10.1017/S146342361100051X>.
46. Широков Е.А. Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия. *Лечящий врач.* 2015;(5):25–28. Режим доступа: <https://www.lvach.ru/2015/05/15436221>.
47. Таирова Р.Т. Особенности фармакологического действия и применения дипридиамола для вторичной профилактики ишемического инсульта. *Consilium Medicum.* 2017;19(2–3):15–18. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-farmakologicheskogo-dipriidiama-dlya-vtorichnoy-profilaktiki-ishemiceskogo-insulta>.
48. Wu C.M., McLaughlin K., Lorenzetti D.L., Hill M.D., Manns B.J., Ghali W.A. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2417–2422. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.22.2417>.

References

- Uchiyama S., Amarenco P., Minematsu K., Wong K.S.L. (eds.). *TIA as Acute Cerebrovascular Syndrome. Frontiers of Neurology and Neuroscience.* Basel, Karger; 2014. Vol. 33. <https://doi.org/10.1159/978-3-318-02459-3>.
- Simmons B.B., Cirignano B., Gadegbeku A.B. Transient ischemic attack: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2012;86(6):521–526. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062043/>
- Johnston S.C. Clinical practice. Transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1687–1692. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp020891>.
- Gupta H., Farrell A., Mittal M. Transient ischemic attacks: predictability of future ischemic stroke or transient ischemic attack events. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:27–35. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S54810>.
- Johnston S.C., Rothwell PM., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet.* 2007;369(9558):283–292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0).
- Rothwell PM., Giles M.F., Chandratheva A., Marquardt L., Geraghty O., Redgrave J.N., Lovelock C.E. et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007;370(9596):1432–1442. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61448-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61448-2).
- Heron N., Kee F., Mant J., Cupples M.E., Donnelly M. Rehabilitation of patients after transient ischaemic attack or minor stroke: pilot feasibility randomised trial of a home-based prevention programme. *Br J Gen Pract.* 2019;69(687):e706–e714. <https://doi.org/0.3399/bjgp19X705509>.
- Kostenko E.V., Petrova L.V. Transient ischemic attacks: significance in the progression of cerebrovascular diseases and current issues of medical rehabilitation. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(9):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-22-30>.
- Turner G.M., McMullan C., Atkins L., Foy R., Mant J., Calvert M. TIA and minor stroke: a qualitative study of long-term impact and experiences of follow-up care. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):176. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-1057-x>.
- Moran G.M., Fletcher B., Feltham M.G., Calvert M., Sackley C., Marshall T. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient

- ischaemic attack and minor stroke: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2014;21(10):1258–1267. <https://doi.org/10.1111/ene.12469>.
- Sackley C.M., Mant J., McManus R.J. Functional and emotional outcomes after transient ischemic attack: a 12-month prospective controlled cohort study. *Int J Stroke.* 2019;14(5):522–529. <https://doi.org/10.1177/1747493018823158>.
 - Turner G.M., Calvert M., Feltham M.G., Ryan R., Marshall T. Ongoing impairments following transient ischaemic attack: retrospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2016;23(11):1642–1650. <https://doi.org/10.1111/ene.13088>.
 - van Rooij F.G., Plaizier N.O., Vermeer S.E., Góraj B.M., Koudstaal P.J., Richard E. et al. Subjective Cognitive Impairment, Depressive Symptoms, and Fatigue after a TIA or Transient Neurological Attack: A Prospective Study. *Behav Neurol.* 2017;2017:5181024. <https://doi.org/10.1155/2017/5181024>.
 - Muus I., Petzold M., Ringsberg K.C. Health-related quality of life among Danish patients 3 and 12 months after TIA or mild stroke. *Scand J Caring Sci.* 2010;24(2):211–218. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2009.00705.x>.
 - Verbraak M.E., Hoeksma A.F., Lindeboom R., Kwa V.I. Subtle problems in activities of daily living after a transient ischemic attack or an apparently fully recovered non-disabling stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(2):124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.05.012>.
 - Wang Y.L., Pan Y.S., Zhao X.Q., Wang D., Johnston S.C., Liu L.P. et al. Recurrent stroke was associated with poor quality of life in patients with transient ischemic attack or minor stroke: finding from the CHANCE trial. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(12):1029–1035. <https://doi.org/10.1111/cns.12329>.
 - Carlsson G.E., Möller A., Blomstrand C. Managing an everyday life of uncertainty – a qualitative study of coping in persons with mild stroke. *Disabil Rehabil.* 2009;31(10):773–782. <https://doi.org/10.1080/09638280802638857>.
 - Edwards D.F., Hahn M., Baum C., Dromerick A.W. The impact of mild stroke on meaningful activity and life satisfaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15(4):151–157. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.04.001>.
 - Fride Y., Adamit T., Maier A., Ben Assayag E., Bornstein N.M., Korczyn A.D., Katz N. What are the correlates of cognition and participation to return to work after first ever mild stroke? *Top Stroke Rehabil.* 2015;22(5):317–325. <https://doi.org/10.1179/1074935714Z.0000000013>.
 - Hommel M., Trabucco-Miguel S., Joray S., Naegele B., Gonnet N., Jaillard A. Social dysfunctioning after mild to moderate first-ever stroke at vocational age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(4):371–375. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.157875>.
 - Crowfoot G., van der Riet P., Maguire J. Real-life experiences of people with transient ischaemic attack or minor stroke: A qualitative literature review. *J Clin Nurs.* 2018;27(7–8):1381–1398. <https://doi.org/10.1111/jocn.14271>.
 - Chun H.Y., Whiteley W.N., Dennis M.S., Mead G.E., Carson A.J. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke.* 2018;49(3):556–564. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020078>.
 - Kirkpatrick S., Locock L., Giles M.F., Lasserson D.S. Non-focal neurological symptoms associated with classical presentations of transient ischaemic attack: qualitative analysis of interviews with patients. *PLoS One.* 2013;8(6):e66351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066351>.
 - Carnes-Vendrell A., Deus J., Molina-Seguin J., Pifarré J., Purroy F. Depression and Apathy After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Prevalence, Evolution and Predictors. *Sci Rep.* 2019;9(1):16248. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52721-5>.
 - Croot E.J., Ryan T.W., Read J., Campbell F., O'Cathain A., Venables G. Transient ischaemic attack: a qualitative study of the long term consequences for patients. *BMC Fam Pract.* 2014;15:174. <https://doi.org/10.1186/s12875-014-0174-9>.
 - Spurgeon L., James G., Sackley C. Subjective experiences of transient ischaemic attack: a repertory grid approach. *Disabil Rehabil.* 2013;35(26):2205–2212. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.774062>.
 - Gibson J., Watkins C. People's experiences of the impact of transient ischaemic attack and its consequences: qualitative study. *J Adv Nurs.* 2012;68(8):1707–1715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05849.x>.
 - Green T.L., King K.M. Experiences of male patients and wife-caregivers in the first year post-discharge following minor stroke: a descriptive qualitative study. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(9):1194–1200. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.02.008>.
 - Taule T., Råheim M. Life changed existentially: a qualitative study of experiences at 6–8 months after mild stroke. *Disabil Rehabil.* 2014;36(25):2107–2119. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.904448>.
 - Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., Alberts MJ., Chaturvedi S., Feldmann E. et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40(6):2276–2293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>.
 - Hoshino T., Mizuno S., Shimizu S., Uchiyama S. Clinical features and functional outcome of stroke after transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(3):260–266. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.08.010>.
 - Deijle I.A., Van Schaik S.M., Van Wegen E.E., Weinstein H.C., Kwakkel G., Van den Berg-Vos R.M. Lifestyle Interventions to Prevent Cardiovascular Events After Stroke and Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(1):174–179. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013794>.
 - Faulkner J., McGonigal G., Woolley B., Stoner L., Wong L., Lambrick D. A randomized controlled trial to assess the psychosocial effects of early exercise engagement in patients diagnosed with transient ischaemic attack and mild, non-disabling stroke. *Clin Rehabil.* 2015;29(8):783–794. <https://doi.org/10.1177/0269215514555729>.
 - Faux S.G., Arora P., Shiner C.T., Thompson-Butel A.G., Klein L.A. Rehabilitation and education are underutilized for mild stroke and TIA sufferers. *Disabil Rehabil.* 2018;40(12):1480–1484. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1295473>.
 - Heron N., Kee F., Cardwell C., Tully M.A., Donnelly M., Cupples M.E. Secondary prevention lifestyle interventions initiated within 90 days after TIA or 'minor' stroke: a systematic review and meta-analysis of rehabilitation programmes. *Br J Gen Pract.* 2017;67(654):e57–e66. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X688369>.
 - Marzolini S., Danells C., Oh P.I., Jagroop D., Brooks D. Feasibility and Effects of Cardiac Rehabilitation for Individuals after Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(10):2453–2463. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.018>.
 - Woolley B., Stoner L., Lark S., Wong L., Lanford J., Faulkner J. Effect of early exercise engagement on arterial stiffness in patients diagnosed with a transient ischaemic attack. *J Hum Hypertens.* 2015;29(2):87–91. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.56>.
 - Boss H.M., Van Schaik S.M., Deijle I.A., de Melker E.C., van den Berg B.T., Scherder E.J. et al. A randomised controlled trial of aerobic exercise after transient ischaemic attack or minor stroke to prevent cognitive decline: the MoveIt study protocol. *BMJ Open.* 2014;4(12):e007065. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007065>.
 - Kamm C.P., Schmid J.P., Müri R.M., Mattle H.P., Eser P., Saner H. Interdisciplinary cardiovascular and neurologic outpatient rehabilitation in patients surviving transient ischemic attack or stroke with minor or no residual deficits. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(4):656–662. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.10.013>.
 - Ilh-Hansen H., Thommessen B., Fagerland M.W., Oksengård A.R., Wyller T.B., Engedal K., Fure B. Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial. *Aging Ment Health.* 2014;18(5):540–546. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.824406>.
 - Mellor R.M., Bailey S., Sheppard J., Carr P., Quinn T., Boyal A. et al. Decisions and delays within stroke patients' route to the hospital: a qualitative study. *Ann Emerg Med.* 2015;65(3):279–287.e3. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.10.018>.
 - Mc Sharry J., Baxter A., Wallace L.M., Kenton A., Turner A., French D.P. Delay in seeking medical help following Transient Ischemic Attack (TIA) or "mini-stroke": a qualitative study. *PLoS One.* 2014;9(8):e104434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104434>.
 - Franzén-Dahlin Å., Laska A.C. Gender differences in quality of life after stroke and TIA: a cross-sectional survey of out-patients. *J Clin Nurs.* 2012;21(15–16):2386–2391. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2011.04064.x>.
 - Brouwer-Goossens D., van Genugten L., Lingsma H.F., Dippel D.W.J., Koudstaal P.J., den Hertog H.M. Self-efficacy for health-related behaviour change in patients with TIA or minor ischemic stroke. *Psychol Health.* 2018;33(12):1490–1501. <https://doi.org/10.1080/08870446.2018.1508668>.
 - Kamara S., Singh S. What are the patient-held illness beliefs after a transient ischaemic attack, and do they determine secondary prevention activities: an exploratory study in a North London General Practice. *Prim Health Care Res Dev.* 2012;13(2):165–174. <https://doi.org/10.1017/S146342361100051X>.
 - Shirokov E.A. Primary prevention of ischemic stroke: anti-thrombotic therapy. *Lechasi Vrach.* 2015;(5):25–28. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436221>.
 - Tairova R.T. Features of pharmacological action and the use of dipyridamole for secondary prevention of ischemic stroke. *Consilium Medicum.* 2017;19(2–3):15–18. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-farmakologicheskogo-deystviya-i-primeneniya-dipiridamola-dlya-vtorichnoy-profilaktiki-ischemicheskogo-insulta>.
 - Wu C.M., McLaughlin K., Lorenzetti D.L., Hill M.D., Manns B.J., Ghalia W.A. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2417–2422. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.22.2417>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Костенко Е.В.**
 Написание текста – **Петрова Л.В.**
 Обзор литературы – **Петрова Л.В., Энеева М.А.**
 Анализ материала – **Костенко Е.В., Кравченко В.Г.**
 Статистическая обработка – **Петрова Л.В.**

Contribution of the authors:

Concept of the article – **Elena V. Kostenko**
 Text development – **Liudmila V. Petrova**
 Literature review – **Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva**
 Material analysis – **Elena V. Kostenko, Viktoriya G. Kravchenko**
 Statistical processing – **Liudmila V. Petrova**

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 70; Ekostenko58@mail.ru

Петрова Людмила Владимировна, к.м.н., заведующая неврологическим отделением, старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 70; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Энеева Малика Ахматовна, к.м.н., заведующая неврологическим отделением, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 70; eneева.m@yandex.ru

Виктория Германовна Кравченко, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения, Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; krauchetz@rambler.ru

Information about the authors:

Elena V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Chief Researcher, Moscow Centre for Research & Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 70, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia; ekostenko58@yandex.ru

Liudmila V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology, Senior Researcher of the Department of Medical Rehabilitation, Moscow Centre for Research & Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 70, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, Moscow Centre for Research & Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 70, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia; eneeva.m@yandex.ru

Viktoriya G. Kravchenko, Assistant at the Department of Public Health and Health Care, Health Economics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; krauchetz@rambler.ru

Хроническая скелетно-мышечная поясничная боль: коморбидные нарушения и терапия

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

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

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

Резюме

Поясничные боли (боли в нижней части спины) – одна из наиболее частых причин обращения к врачу. Скелетно-мышечная (неспецифическая) боль представляет наиболее частую (90%) причину хронической боли. В качестве коморбидных нарушений у пациентов с хронической скелетно-мышечной поясничной болью (ХСМПБ) часто встречаются депрессивные и тревожные нарушения, расстройства сна, преимущественно в виде инсомнии, которые негативно влияют на течение заболевания. При ведении пациентов с ХСМПБ эффективен комплексный подход, включающий лекарственную терапию, кинезиотерапию (лечебную гимнастику) и психологические методы. В качестве кинезиотерапии могут быть использованы различные типы физических упражнений и пешие прогулки; ведущее значение имеют регулярность их выполнения под контролем специалиста, исключение чрезмерных физических и статических нагрузок. Когнитивно-поведенческая терапия – наиболее эффективное психологическое воздействие при ХСМПБ, которая должна быть направлена не только на боль, но и на инсомнию, депрессию и тревожные расстройства при их наличии. В качестве лекарственных средств при ХСМПБ используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), при назначении которых необходимо принимать во внимание наличие и характер факторов риска нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими лекарственными средствами. Обсуждаются вопросы применения эторикоксиба (Аркоксия) при хронической поясничной боли. Представлен собственный опыт ведения 71 пациента (средний возраст 55 лет) с ХСМПБ с использованием кинезиотерапии, психологических методов и НПВС. В результате лечения через 3 мес. достигнуто существенное снижение боли с исходного 8 (6–8) до 2 (0–4) баллов по цифровой рейтинговой шкале ($p < 0,0001$), уменьшение выраженности депрессии с 7 (5–9) до 4 (3–6) баллов ($p = 0,002$) и тревоги с 7 (5–10) до 5 (3–7) баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии ($p = 0,0003$), уменьшение нарушений жизнедеятельности с 46 (34–57,77) до 11,11 (4,44–26) процентов по опроснику Освестри ($p < 0,0001$), повышение физической активности с 11 (7–16) до 23 (15–26) баллов по IPAQ-SF ($p = 0,0002$), снижение тяжести инсомнии с 12 (7–15) до 6 (2–10) баллов по ISI ($p < 0,001$), улучшение качества сна с 9 (7–13) до 4 (2–9) баллов по PSQI ($p < 0,001$). Широкое внедрение комплексного лечения пациентов с ХСМПБ имеет большое медицинское и социальное значение.

Ключевые слова: хроническая скелетно-мышечная поясничная боль, инсомния, депрессия, тревожные расстройства, кинезиотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, нестероидные противовоспалительные средства, эторикоксиб

Для цитирования: Парфенов В.А., Ламкова И.А. Хроническая скелетно-мышечная поясничная боль: коморбидные нарушения и терапия. *Медицинский совет*. 2021;(10):34–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-34-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic musculoskeletal low back pain: comorbid disorders and therapy

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

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

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

Abstract

Low back pain is one of the most common reasons for seeking medical attention. Musculoskeletal (nonspecific) pain is the most common (90%) cause of chronic pain. Depressive and anxiety disorders, sleep disorders, mainly in the form of insomnia, which negatively affect the course of the disease, are often encountered as comorbid disorders in patients with chronic musculoskeletal low back pain (CMLBP). When managing patients, it is effective to use an integrated approach: drug therapy, kinesitherapy and psychological methods. Kinesitherapy uses various types of exercise and walking; it is important that they are performed regularly under the supervision of a specialist, excluding excessive physical and static loads. Cognitive-behavioral therapy is the most effective psychological effect in CMLBP, which should be directed not only to pain, but also to insomnia, depression and anxiety disorders. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used as drugs for chronic pain. It is important to take into account the presence of risk factors, concomitant diseases, interactions with other drugs. The use of etoricoxib (Arcoxia) for chronic low back pain is discussed. The author presents his own experience in managing 71 patients (average age 55) with CMLBP using kinesitherapy, psychological methods, and NSAIDs. As a result of treatment after 3 months, a significant decrease in VAS was achieved from 8 (6–8) to 2 (0–4) points ($p < 0,0001$), the depression decreased from 7 (5–9) to 4 (3–6) points in HADS ($p = 0,002$), the anxiety from 7 (5–10) to 5 (3–7) points in HADS ($p = 0,0003$), a decrease in disabilities according to the Oswestry question-

naire from 46 (34–57.77) to 11.11 (4.44–26) percent ($p < 0.0001$), increase in physical activity according to IPAQ-SF from 11 (7–16) to 23 (15–26) points ($p = 0.0002$), decrease insomnia according to ISI from 12 (7–15) to 6 (2–10) points ($p < 0.001$), improvement in sleep quality according to PSQI from 9 (7–13) points up to 4 (2–9) points ($p < 0.001$). The widespread introduction of complex treatment of patients with CMLBP is of great medical and social importance.

Keywords: chronic musculoskeletal low back pain, insomnia, depression, anxiety disorders, kinesitherapy, cognitive behavioral therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, etoricoxib

For citation: Parfenov V.A., Lamkova I.A. Chronic musculoskeletal low back pain: comorbid disorders and therapy. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-34-41>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Поясничные боли (ПБ), боли в нижней части спины представляют одну из наиболее частых причин обращения к врачу и занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. ПБ при длительности более 3 мес. расцениваются как хронические, они наиболее часто (90–95%) имеют скелетно-мышечное (неспецифическое) происхождение [2]. Хроническая скелетно-мышечная ПБ (ХСМПБ) может быть вызвана поражением фасеточных суставов, крестцово-подвздошных суставов, мышц спины и связок, межпозвоночного диска, также часто сочетается нескольких причин и трудно выделить основную из них [3]. В развитии ХСМПБ играют важную роль сочетанные (коморбидные) заболевания, среди которых часто встречаются нарушения сна, тревожные и депрессивные расстройства, поэтому их выявление и лечение позволяет повысить эффективность терапии.

ДЕПРЕССИЯ И ПОВЫШЕННАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ

Хроническая боль способствует развитию депрессии и тревоги, которые, в свою очередь, негативно влияют на боль [4]. Около 23% пациентов с хронической болью имеют депрессивное расстройство [5], и почти половина пациентов с депрессией испытывают боль [6]. В одном из эпидемиологических исследований ($n = 190\,593$) обнаружено, что люди с хронической болью в спине чаще страдают депрессией (повышение на 25%) и тревогой (повышение на 19%) [7]. В другом исследовании ($n = 85\,088$) выявлено, что пациенты с болью в 2–4 раза чаще страдают тревожными расстройствами [8].

Наличие депрессии повышает риск появления поясничной боли [9]. Депрессия у пациентов с ХСМПБ ассоциируется с инвалидностью в большей степени, чем интенсивность боли или сочетанные соматические симптомы [10]. Отмечена высокая степень корреляции между катастрофацией и интенсивностью боли, инвалидацией, снижением качества жизни; высокая степень катастрофизация при ХСМПБ существенно повышает риск инвалидности [11].

Под нашим наблюдением находился 71 пациент с ХСМПБ в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $55,09 \pm 13$ лет), из них 17 мужчин и 54 женщины. При оценке эмоционального состояния пациентов по Госпитальная шкале тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale – HADS) отмечено повышение выраженности депрессии в среднем до 7 (5–9) баллов, тревожности до 7 (5–10) баллов.

НАРУШЕНИЯ СНА

Не менее половины пациентов с хронической поясничной болью имеют нарушения сна, в числе которых преобладает инсомния (70–80%), негативно влияющая на уровень боли, психическое состояние, дневное функционирование и общее качество жизни [12]. Обсуждается двунаправленное взаимовлияние боли и сна [13], при этом отмечается более сильное влияние нарушений сна на появление или усиление боли [14, 15]. При хронической боли в спине частота нарушений сна возрастает в 2,4 раза [7]. Проблемы со сном могут усиливать боль [16], а нормализация сна способствуют развитию депрессии [18], негативно влияющей на хроническую боль.

В наблюдаемой нами группе (71 пациент с ХСМПБ) оценивали индекс тяжести инсомнии (ISI) и использовали Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна (PSQI). Нарушение сна выявлено у большинства (82%) пациентов с ХСМПБ, при этом тяжесть инсомнии была в пределах 12 (7–15) баллов, а качество сна – 9 (7–13) баллов.

КИНЕЗИОТЕРАПИЯ

Нефармакологические методы расцениваются как наиболее эффективные и безопасные при ведении пациентов с ХСМПБ [2]. В терапии ХСМПБ ведущее значение имеет лечебная гимнастика, или кинезиотерапия, которая должна сочетаться с психологическими методами, коррекцией (при необходимости) рабочего места и двигательной активности, а также лекарственной терапией боли и сочетанных заболеваний.

Кинезиотерапия эффективнее других методов терапии в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов с ХСМПБ [19–21]. Она включает упражнения, направленные на укрепление мышц, выносливость, подвижность, увеличение объема движений, точность выполнения движений, улучшение функционирования [20, 21]. Контроль специалиста по кинезиотерапии (врача лечебной гимнастики) обеспечивает более высокую терапевтическую эффективность в облегчении боли и улучшении качества жизни, чем самостоятельные занятия пациентов без контроля специалистом; дополнительное преимущество имеют физические упражнения на свежем воздухе (аэробная лечебная гимнастика) [19–21].

Различные методы кинезиотерапии близки по эффективности, ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение чрезмерных физических и статических нагрузок [20–22]. Для повышения приверженности пациента к лечению следует учитывать его способности и предпочтения [22].

Регулярные пешие прогулки на свежем воздухе (не менее 3–4 раз в неделю по 30 мин) представляют важное направление кинезиотерапии и должны сочетаться с комплексом упражнений под руководством специалиста [23]. Ходьба низкой или умеренной интенсивности уменьшает боль, повышает качество жизни и физическую активность, снижает сердечно-сосудистые риски [24, 25].

Большое значение имеет акцент на возвращение пациента к работе, профессиональной, социальной и бытовой активности [26]. Комплексная терапия, основанная на кинезиотерапии, позволяет улучшить состояние пациента по всем основным показателям: интенсивность боли, функциональная активность, профессиональная активность, психологическое и физическое качество жизни [20, 21]. После завершения лечебной программы целесообразно наблюдение за пациентом в течение 6 мес. (повторные очные встречи, телефонный опрос) для сохранения полученного результата. Приверженность рекомендациям и программам реабилитации повышается, если пациентам разъясняют механизм, причины, прогноз болей в пояснице, а также преимущество физической активности и упражнений. Сочетание физических упражнений с психологическими методами лечения в рамках мультидисциплинарного подхода предоставляет пациентам с ХСМПБ соответствующие инструменты для поддержания положительного эффекта лечения в долгосрочном периоде [27–29].

В наблюдаемой нами группе (71 пациент с ХСМПБ) физическую активность оценивали опросником IPAQ-SF (International Questionnaire on Physical Activity short form), выявили низкую активность (11 (7–16) баллов) и высокий уровень гиподинамии (53%).

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Рекомендуется информировать пациента с ХСМПБ о доброкачественном характере заболевания, возмож-

ности 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 [26]. Психологические воздействия направлены на коррекцию психосоциальных факторов боли, стимулирование пациентов с ХСМПБ к активности в профессиональной, социальной и бытовой деятельности [29, 30].

Если у пациента с ХСМПБ выявляются выраженные эмоциональные расстройства (депрессия и тревога) и часто ассоциированная с ними инсомния, то ведущее значение в их коррекции приобретают психотерапевтические методы, среди которых наиболее эффективна когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [30]. В таких случаях КПТ будет направлена как на ХСМПБ, так и на эмоциональные расстройства и нарушения сна. Когнитивная составляющая КПТ включает выявление и последующую модификацию неправильных, неадаптивных мыслей и убеждений в отношении ХСМПБ, так и эмоциональных нарушений и инсомнии. Поведенческая составляющая КПТ направлена на изменение «избегающего, ограничительного» поведения и «болевого» образа жизни, увеличение физической и социальной активности, обучение техникам релаксации и управления неадаптивными привычками, связанными со сном.

ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

Ведущее направление в лечении инсомнии при ХСМПБ имеют психологические методы, такие как КПТ, многокомпонентная поведенческая терапия и поведенческая терапия [2]. Согласно данным метаанализа, включившего 24 исследования, комплексное лечение, включающее КПТ и лекарственную терапию инсомнии, у пациентов с неспецифической болью в спине позволяет улучшить не только сон, но и уменьшить боль [31]. У пациентов с остеоартритом комплексное лечение улучшает сон, но существенно не снижает интенсивность боли [31]. КПТ при инсомнии включает несколько сессий, в течение которых проводится образовательная программа (природа сна, объяснение модели КПТ-инсомнии), обучение гигиене сна, поведенческим техникам (контроль стимулов, ограничение сна), методам релаксации (дыхательные техники, прогрессирующая мышечная релаксация и др.), работа с когнитивными искажениями (помощь пациенту в выявлении, оценке, изменении негативных автоматических мыслей и убеждений), а также обсуждение профилактики рецидивов [32]. Метаанализ 23 исследований с общим числом 3 359 пациентов с ХСМПБ показал, что КПТ не только уменьшает интенсивность боли, но снижает инвалидизацию и повышает работоспособность [30]. Есть данные, что эффективность дистанционной формы КПТ не уступает очной КПТ в снижении интенсивности боли почти в половине наблюдений [33]. Отмечается, что КПТ при инсомнии наиболее эффективна, когда проводится специально подготовлен-

ным специалистом, но из-за их недостатка возникают существенные проблемы во внедрении КПТ в клиническую практику [34].

Мануальная терапия широко используется в клинической практике у пациентов с ХСМПБ, однако наиболее эффективна в комбинации с кинезиотерапией и психологическими методами [21]. Имеются данные о преимуществе мануальной терапии перед ее имитацией в отношении снижения интенсивности боли и улучшения функциональной активности пациентов [21]. Если пациент положительно относится к мануальной терапии, то ее использование в комплексном лечении обычно сопровождается существенным положительным эффектом.

Иглорефлексотерапия (акупунктура) широко используется как дополнительный метод обезболивания при ХСМПБ. По данным системных анализов получены данные как об эффективности [35], так и бесполезности иглорефлексотерапии [36].

Различные методы физиотерапевтического лечения (электростимуляция, применение лазера, ультразвуковое лечение), вытяжение, массаж спины не имеют убедительных доказательств эффективности при ХСМПБ [2, 3]. Ношение корсетов, бандажей, поясов и других специальных ортопедических приспособлений, фиксирующих пояснично-крестцовый отдел позвоночника, может быть использовано только при наличии специальных ортопедических показаний, которые отмечаются лишь у небольшой части пациентов с ХСМПБ.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) при ХСМПБ могут быть наиболее эффективны в период комплексного воздействия, включающего кинезиотерапию и психологические методы [37, 38]. Прием НПВС приводит к снижению боли, позволяя пациентам начать более активно и регулярно заниматься физическими упражнениями. При назначении НПВС необходимо принимать во внимание наличие и характер факторов риска нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими лекарственными средствами [37, 38]. Парентеральное применение НПВС не имеет преимуществ в отношении эффективности, но существенно уступает в безопасности, поэтому целесообразно использование пероральных форм НПВС [37, 38]. НПВС рекомендуются в минимальных терапевтических дозах и на короткий срок [37, 38], однако во многих случаях, особенно при выраженных изменениях фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, требуется относительно длительная терапия.

Показана эффективность НПВС в сравнении с плацебо в отношении уменьшения боли, повышения функциональной активности, улучшения физического качества жизни, по данным метаанализа 13 исследований, включившего 1 354 пациента с ХСМПБ [38].

При ХСМПБ среди НПВС одним из наиболее изученных является эторикоксиб (Аркоксиа) – селективный ингибитор циклооксигеназы-2, который в течение длительного времени широко используется в разных странах, а в течение последних 12 лет и в нашей стране. Эторикоксиб представляется одним из наиболее удач-

ных НПВС, сочетающих в себе высокий анальгетический и противовоспалительный потенциал, низкую частоту желудочно-кишечных осложнений [39]. Ранее в РФ в показаниях к назначению препарата при болях в спине выделялся остеоартроз фасеточных и других суставов, недавно в качестве показаний зарегистрирована хроническая неспецифическая скелетно-мышечная боль [39].

В нескольких исследованиях отмечены эффективность и безопасность эторикоксиба при ХСМПБ [40–42]. В одном из этих исследований 319 пациентов были рандомизированы на прием эторикоксиба в суточной дозе 60 мг (103), 90 мг (107) или плацебо (109) в течение 12 нед. [40]. Установлено достоверное преимущество эторикоксиба в дозе 60 мг и 90 мг над плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также улучшения функциональной активности по шкале Роланда – Морриса (ШРМ). Преимущество отмечалось уже через неделю лечения, было максимальным через 4 нед. и сохранялось в течение 3 мес. Аналогичные результаты были получены в сходном по дизайну исследовании, которое включило 325 пациентов с ХСМПБ [41]. В другом исследовании 446 пациентов были рандомизированы на прием эторикоксиба в дозе 60 мг или диклофенака в дозе 150 мг в сутки [42]. Через 4 нед. установлено существенное снижение интенсивности боли по ВАШ и уменьшение инвалидности по ШРМ при приеме как небольшой дозы эторикоксиба, так и диклофенака по 150 мг в сутки, при этом отмечена тенденция к более низкой частоте побочных эффектов при приеме эторикоксиба (35% пациентов), чем диклофенака (39%). В большом наблюдательном исследовании 500 пациентов с хронической болью, вызванной остеоартрозом коленных или тазобедренных суставов, отмечено, что использование эторикоксиба после отмены других НПВС и анальгетиков вызывает существенный положительный эффект при низкой частоте побочных эффектов [43].

В качестве возможных причин эффективности эторикоксиба при хронической скелетно-мышечной боли обсуждается возможность уменьшения процессов периферической и центральной сенситизации [44]. Наличие центрального обезболивающего механизма действия эторикоксиба связывается с его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [45]. В новых показаниях к эторикоксибу (Аркоксиа) отмечена возможность применения препарата в течение 12 нед. Пациентам с ХСМПБ часто требуются длительные занятия лечебной гимнастикой, которые существенно облегчаются при приеме НПВС.

Результаты другого собственного исследования показали эффективность и безопасность применения Аркоксиа по 60 мг в сутки у 50 пациентов (у 22 мужчин и у 28 женщин) в возрасте от 19 до 76 лет с неспецифической лumbalgia или lumbosacralgia [46]. Пациенты были информированы о благоприятном прогнозе заболевания, получили рекомендации по двигательной активности, длитель-

ность лечения колебалась от 14 до 28 дней и составила в среднем $20,0 \pm 7,9$ дня. На фоне лечения интенсивность боли по ВАШ снизилась с $6,7 \pm 5,2$ до $1,1 \pm 1,2$ баллов, инвалидность по ШРМ – с $8,7 \pm 6,2$ до $1,4 \pm 2,0$ баллов; не наблюдалось нежелательных явлений.

Миорелаксанты могут быть использованы при ХСМПБ в комбинации с НПВС для усиления противоболевого действия [47]. Не установлено преимущества какого-либо одного миорелаксанта перед другими в отношении уменьшения боли в спине [47].

Антидепрессанты используются при ХСМПБ, особенно при наличии депрессивного расстройства [3]. По данным одного системного анализа использование трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина уменьшает интенсивность боли при ХСМПБ [48], по данным другого – антидепрессанты существенно не снижают боль и не улучшают функциональное состояние пациентов [49]. Имеются данные об эффективности дулоксетина при ХСМПБ [50], поэтому дулоксетин рекомендуется при хронической боли в спине экспертами США [2].

Высокочастотная денервация (радиочастотная аблация) расценивается как один из возможных дополнительных методов терапии в тех случаях, когда имеется существенная (5 баллов и более по ВАШ) локальная боль, отмечен положительный эффект от лечебной блокады [26]. При поражении крестцово-подвздошного сустава денервация нижних поясничных дорзальных и латеральных ветвей 1–3 крестцовых корешков обеспечивает положительный эффект продолжительностью до 1 года [51]. Данные крупного многоцентрового рандомизированного клинического исследования пациентов с ХСМПБ, у которых боль была вызвана поражением фасеточных суставов, крестцово-подвздошных сочленений или комбинацией поражения фасеточных суставов, крестцово-подвздошных сочленений и межпозвонковых дисков, указывают на необходимость дополнительных исследований и строгого подбора пациентов для проведения радиочастотной денервации [52].

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Комплексное лечение, включающее кинезиотерапию, психологические методы и лекарственную терапию представляет наиболее эффективное направление ведения пациентов с ХСМПБ [2, 3].

В наблюдаемой нами группе пациентов, включившей 71 пациента с ХСМПБ, мы использовали кинезиотерапию, психологические методы и НПВС, у части пациентов применяли миорелаксанты, антидепрессанты и другие методы терапии. На фоне лечения через 3 мес. наблюдалось снижение интенсивности боли с 8 (6–8) до 2 (0–4) баллов по цифровой рейтинговой шкале ($p < 0,0001$), выраженность депрессии уменьшалась с 7 (5–9) до 4 (3–6) баллов ($p = 0,002$), выраженность тревоги снизилась с 7 (5–10) до 5 (3–7) баллов ($p = 0,0003$), нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри снизились с 46 (34–57,77) до 11,11 (4,44–26) процентов ($p < 0,0001$), физическая активность повысилась с 11 (7–16) до 23 (15–26) баллов по IPAQ-SF ($p = 0,0002$), тяжесть инсомнии уменьшилась с 12 (7–15) до 6 (2–10) баллов по ISI ($p < 0,001$), качество сна улучшилось с 9 (7–13) до 4 (2–9) баллов по PSQI ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХСМПБ часто обнаруживаются эмоциональные расстройства и инсомния, снижение физической активности, коррекция которых позволяет повысить эффективность терапии. При ХСМПБ эффективен комплексный подход с оптимизацией лекарственной терапии и двигательной активности, психологические методы. Пациентам с ХСМПБ важно научиться использовать когнитивные, поведенческие стратегии по боли и сну, упражнения для уменьшения зависимости от медицинской помощи и риска временной нетрудоспособности. К сожалению, эффективные методы терапии ХСМПБ не в полной мере используются в реальной клинической практике, поэтому их внедрение имеет большое значение.

Поступила / Received 12.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021

Принята в печать / Accepted 08.06.2021



Список литературы

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60692-4)
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/m16-2367>.
- Парфенов В.А. Исаакин А.И. *Боли в поясничной области*. М.; 2018. 200 с. Режим доступа: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn oblasti.pdf.
- Gerrits M.M.J.G., van Oppen P., van Marwijk H.W.J., Penninx B.W.J.H., van der Horst H.E. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2014;155(1):53–59. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.005>.
- Arnow B.A., Hunkeler E.M., Blasey C.M., Lee J., Constantino M.J., Fireman B. et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med*. 2006;68(2):262–268. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000204851.15499.fc>.
- Nicholl B.I., Mackay D., Cullen B., Martin D.J., Ul-Haq Z., Mair F.S. et al. Chronic multisite pain in major depression and bipolar disorder: cross-sectional study of 149,611 participants in UK Biobank. *BMC Psychiatry*. 2014;14:350. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0350-4>.
- Stubbs B., Koyanagi A., Thompson T., Veronesi N., Carvalho A.F., Solomi M. et al. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low- and middle-income countries. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;43:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.09.008>.
- Gureje O., Von Korff M., Kola L., Demyttenaere K., He Y., Posada-Villa J. et al. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain*. 2008;135(1–2):82–91. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.005>.
- Croft P.R., Papageorgiou A.C., Ferry S., Thomas E., Jayson M.I., Silman A.J. Psychologic distress and low back pain. Evidence from a prospective study

- in the general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(24):2731–2737. <https://doi.org/10.1097/00007632-199512150-00015>.
- Hung C.I., Liu C.Y., Fu T.S. Depression: An important factor associated with disability among patients with chronic low back pain. *Int J Psychiatry Med.* 2015;49(3):187–198. <https://doi.org/10.1177/0091217415573937>.
 - Wertli M.M., Eugster R., Held U., Steurer J., Kofmehl R., Weiser S. Catastrophizing—a prognostic factor for outcome in patients with low back pain: a systematic review. *Spine J.* 2014;14(11):2639–2657. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.03.003>.
 - Mathias J.L., Cant M.L., Burke A.L.J. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2018;52:198–210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.023>.
 - Alsaadi S.M., McAuley J.H., Hush J.M., Lo S., Bartlett D.J., Grunstein R.R., Maher C.G. The bidirectional relationship between pain intensity and sleep disturbance/quality in patients with low back pain. *Clin J Pain.* 2014;30(9):755–765. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000055>.
 - Andersen M.L., Araujo P., Frange C., Tufik S. Sleep disturbance and pain: a tale of two common problems. *Chest.* 2018;154(5):1249–1259. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.019>.
 - Finan P.H., Remeniu B. Is the brain reward system a mechanism of the association of sleep and pain? *Pain Manag.* 2016;6(1):5–8. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.48>.
 - Smith M.T., Quartana P.J., Okonkwo R.M., Nasir A. Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: a conceptual model. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(6):447–454. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0073-2>.
 - Davies K.A., Macfarlane G.J., Nicholl B.I., Dickens C., Morriss R., Ray D., McBeth J. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPIFUND study. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(12):1809–1813. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken389>.
 - Campbell P., Tang N., McBeth J., Lewis M., Main C.J., Croft P.R. et al. The role of sleep problems in the development of depression in those with persistent pain: a prospective cohort study. *Sleep.* 2013;36(11):1693–1698. <https://doi.org/10.5665/sleep.3130>.
 - 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. <https://doi.org/10.7326/m16-2459>.
 - 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. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.002>.
 - Rubinstein S.M., de Zoete A., van Middelkoop M., Assendelft W.J., de Boer M.R., van Tulder M.W. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the Treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2019;364:l689. <https://doi.org/10.1136/bmj.l689>.
 - Maliflet A., Ickmans K., Huysmans E., Coppieters I., Willaert W., Bogaert W.V. et al. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3: Low Back Pain. *J Clin Med.* 2019;8(7):1063. <https://doi.org/10.3390/jcm8071063>.
 - 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. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.12.003>.
 - Vanti C., Andreatta S., Borghi S., Guccione A.A., Pillastrini P., Bertozi L. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil.* 2019;41(6):622–632. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1410730>.
 - Sithipornvorakul E., Klinsophon T., Sihawong R., Janwantanakul P. The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;34:38–46. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2017.12.003>.
 - National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); November 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59.
 - Monticone M., Ferrante S., Rocca B., Baiardi P., Dal Farra F., Foti C. Effect of a long-lasting multidisciplinary program on disability and fear-avoidance behaviors in patients with chronic low back pain: results of a randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(11):929–938. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328343/>.
 - Lambeek L.C., van Mechelen W., Knol D.L., Loisel P., Anema J.R. Randomised controlled trial of integrated care to reduce disability from chronic low back pain in working and private life. *BMJ.* 2010;340:c1035. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1035>.
 - Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., Ostelo R.W., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ.* 2015;350:h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>.
 - Richmond H., Hall A.M., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Hoxey-Thomas N. et al. The effectiveness of cognitive behavioural treatment for non-specific low back pain: a systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0134192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134192>.
 - Ho K.K.N., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Aquino Silva D., Miller C.B., Grunstein R., Simic M. Sleep interventions for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(2):196–218. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.014>.
 - Tang N.K., Lereya S.T., Boulton H., Miller M.A., Wolke D., Cappuccio F.K. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep.* 2015;38(11):1751–1764. <https://doi.org/10.5665/sleep.5158>.
 - Knoerl R., Lavoie Smith E.M., Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res.* 2016;38(5):596–628. <https://doi.org/10.1177/0193945915615869>.
 - Hall A., Richmond H., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Jones G. et al. Physiotherapist-delivered cognitive-behavioural interventions are effective for low back pain, but can they be replicated in clinical practice? A systematic review. *Disabil Rehabil.* 2018;40(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1236155>.
 - Liu L., Skinner M., McDonough S., Mabire L., Baxter G.D. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:328196. <https://doi.org/10.1155/2015/328196>.
 - Hutchinson A.J., Ball S., Andrews J.C., Jones G.G. The effectiveness of acupuncture in treating chronic non-specific low back pain: a systematic review of the literature. *J Orthop Surg Res.* 2012;7:36. <https://doi.org/10.1186/1749-799x-7-36>.
 - Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res.* 2012;5:579–590. <https://doi.org/10.2147/jpr.s6775>.
 - Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD012087. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012087>.
 - Каратеев А.Е. Эториксикс может использоваться при хронической неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата. *Неврология,нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):125–130. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-125-130>.
 - Birbara C.A., Puopolo A.D., Munoz D.R., Sheldon E.A., Mangione A., Bohidar N.R., Geba G.P. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain.* 2003;4(6):307–315. [https://doi.org/10.1016/s1526-5900\(03\)00633-3](https://doi.org/10.1016/s1526-5900(03)00633-3).
 - Pallay R.M., Seger W., Adler J.L., Ettlinger R.E., Quaidoo E.A., Lipetz R. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):257–266. <https://doi.org/10.1080/0309740410005728>.
 - Zerbini C., Ozturk Z.E., Grifka J., Maini M., Nilganuwong S., Morales R. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(12):2037–2049. <https://doi.org/10.1185/030079905x75069>.
 - Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H., Lee C.S., Chen M.H., Lei V. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(2):144–150. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185x.2010.01468.x>.
 - Moss P., Benson H.A.E., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(11):1781–1791. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.009>.
 - Arendt-Nielsen L., Egsgaard LL., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016;157(8):1634–1644. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000562>.
 - Парфенов В.А., Антоненко Л.М., Лебедева Н.В. Ведение пациентов с острой люмбагией и люмбошиалигии в амбулаторной практике. *Медицинский совет.* 2016;(8):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-38-43>.
 - van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(2):CD004252. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004252>.
 - Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R.A. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(22):2540–2545. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000029327.73527ba>.
 - Kuijpers T., van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Ostelo R., Verhagen A., Koes B.W., van Tulder M.W. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J.* 2011;20(1):40–50. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1541-4>.
 - Skljarevskiy V., Zhang S., Desaiyah D., Alaka K.J., Palacios S., Miazgowski T., Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain.* 2010;11(12):1282–1290. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.03.002>.
 - Hansen H., Manchikanti L., Simopoulos T.T., Christo P.J., Gupta S., Smith H.S. et al. A systematic evaluation of the therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician.* 2012;15(3):E247–E278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622913/>.
 - Maas E.T., Juch J.N.S., Ostelo R.W.J.G., Groeneweg J.G., Kallewaard J.W., Koes B.W. et al. Cost-Effectiveness of Radiofrequency Denuvation for Patients With Chronic Low Back Pain: The MINT Randomized Clinical Trials. *Value Health.* 2020;23(5):585–594. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.12.009>.

References

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60692-4)
- Qaseem A., Wilt TJ., 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. <https://doi.org/10.7326/m16-2367>.
- Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Pain in the lumbar region*. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.) Available at: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn oblasti.pdf.
- Gerrits M.M.J.G., van Oppen P., van Marwijk H.W.J., Penninx B.W.J.H., van der Horst H.E. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2014;155(1):53–59. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.005>.
- Arnow B.A., Hunkeler E.M., Blasey C.M., Lee J., Constantino MJ., Fireman B. et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med*. 2006;68(2):262–268. <https://doi.org/10.1097/psy.00000204851.15499fc>.
- Nicholl B.I., Mackay D., Cullen B., Martin D.J., Ul-Haq Z., Mair F.S. et al. Chronic multisite pain in major depression and bipolar disorder: cross-sectional study of 149,611 participants in UK Biobank. *BMC Psychiatry*. 2014;14:350. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0350-4>.
- Stubbs B., Koyanagi A., Thompson T., Veronese N., Carvalho A.F., Solomi M. et al. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low- and middle-income countries. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;43:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.09.008>.
- Gureje O., Von Korff M., Kola L., Demirtenaere K., He Y., Posada-Villa J. et al. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain*. 2008;135(1–2):82–91. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.005>.
- Croft P.R., Papageorgiou A.C., Ferry S., Thomas E., Jayson M.I., Silman A.J. Psychologic distress and low back pain. Evidence from a prospective study in the general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(24):2731–2737. <https://doi.org/10.1097/00007632-199512150-00015>.
- Hung C.I., Liu C.Y., Fu T.S. Depression: An important factor associated with disability among patients with chronic low back pain. *Int J Psychiatry Med*. 2015;49(3):187–198. <https://doi.org/10.1177/0091217415573957>.
- Wertli M.M., Eugster R., Held U., Steurer J., Kofmehl R., Weiser S. Catastrophizing—a prognostic factor for outcome in patients with low back pain: a systematic review. *Spine (J. 2014)*. 2014;14(11):2639–2657. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.03.003>.
- Mathias J.L., Cant M.L., Burke A.L.J. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018;52:198–210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.023>.
- Alsaadi S.M., McAuley J.H., Hush J.M., Lo S., Bartlett D.J., Grunstein R.R., Maher C.G. The bidirectional relationship between pain intensity and sleep disturbance/quality in patients with low back pain. *Clin J Pain*. 2014;30(9):755–765. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000055>.
- Andersen M.L., Araujo P., Frange C., Tufik S. Sleep disturbance and pain: a tale of two common problems. *Chest*. 2018;154(5):1249–1259. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.019>.
- Finan P.H., Remeniuk B. Is the brain reward system a mechanism of the association of sleep and pain? *Pain Manag*. 2016;6(1):5–8. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.48>.
- Smith M.T., Quartana P.J., Okonkwo R.M., Nasir A. Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: a conceptual model. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(6):447–454. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0073-4>.
- Davies K.A., Macfarlane G.J., Nicholl B.I., Dickens C., Morris R., Ray D., McBeth J. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPICUND study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1809–1813. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken389>.
- Campbell P., Tang N., McBeth J., Lewis M., Main C.J., Croft P.R. et al. The role of sleep problems in the development of depression in those with persistent pain: a prospective cohort study. *Sleep*. 2013;36(11):1693–1698. <https://doi.org/10.5665/sleep.3130>.
- 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. <https://doi.org/10.7326/m16-2459>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.002>.
- Rubinstein S.M., de Zoete A., van Middelkoop M., Assendelft W.J., de Boer M.R., van Tulder M.W. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019;364:l689. <https://doi.org/10.1136/bmj.l689>.
- Malifet A., Ickmans K., Huysmans E., Coppieters I., Willaert W., Bogaert W.V. et al. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3: Low Back Pain. *J Clin Med*. 2019;8(7):1063. <https://doi.org/10.3390/jcm8071063>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.12.003>.
- Vanti C., Andreatta S., Borghi S., Guccione A.A., Pillastrini P., Bertozzi L. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2019;41(6):622–632. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1410730>.
- Sitthipornvorakul E., Klinsophon T., Sihawong R., Janwantanakul P. The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;34:38–46. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2017.12.003>.
- National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); November 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59.
- Monticone M., Ferrante S., Rocca B., Baiardi P., Dal Farra F., Foti C. Effect of a long-lasting multidisciplinary program on disability and fear-avoidance behaviors in patients with chronic low back pain: results of a randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(11):929–938. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328343/>.
- Lambeek L.C., van Mechelen W., Knol D.L., Loisel P., Anema J.R. Randomised controlled trial of integrated care to reduce disability from chronic low back pain in working and private life. *BMJ*. 2010;340:c1035. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1035>.
- Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., Ostelo R.W., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2015;350:h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>.
- Richmond H., Hall A.M., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Hoxey-Thomas N. et al. The effectiveness of cognitive behavioural treatment for non-specific low back pain: a systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134192>.
- Ho K.K.N., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Aquino Silva D., Miller C.B., Grunstein R., Simic M. Sleep interventions for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(2):196–218. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.014>.
- Tang N.K., Lereya S.T., Boulton H., Miller M.A., Wolke D., Cappuccio F.K. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep*. 2015;38(11):1751–1764. <https://doi.org/10.5665/sleep.5158>.
- Knoerl R., Lavoie Smith E.M., Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res*. 2016;38(5):596–628. <https://doi.org/10.1177/019349515615869>.
- Hall A., Richmond H., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Jones G. et al. Physiotherapist-delivered cognitive-behavioural interventions are effective for low back pain, but can they be replicated in clinical practice? A systematic review. *Disabil Rehabil*. 2018;40(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1236155>.
- Liu L., Skinner M., McDonough S., Mabire L., Baxter G.D. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:328196. <https://doi.org/10.1155/2015/328196>.
- Hutchinson A.J., Ball S., Andrews J.C., Jones G.G. The effectiveness of acupuncture in treating chronic non-specific low back pain: a systematic review of the literature. *J Orthop Surg Res*. 2012;7:36. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-7-36>.
- Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. <https://doi.org/10.2147/jpr.s6775>.
- Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD012087. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012087>.
- Karateev A.E. Etoricoxib can be used for chronic nonspecific back pain: a new indication of the well-known drug. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):125–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-125-130>.
- Birbara C.A., Puopolo A.D., Munoz D.R., Sheldon E.A., Mangione A., Bohidar N.R., Geba G.P. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclooxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003;4(6):307–315. [https://doi.org/10.1016/s1526-5900\(03\)00633-3](https://doi.org/10.1016/s1526-5900(03)00633-3).
- Pallay R.M., Seger W., Adler J.L., Ettlinger R.E., Quaidoo E.A., Lipetz R. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257–266. <https://doi.org/10.1080/03009740410005728>.
- Zerbini C., Ozturk Z.E., Grifka J., Maini M., Nilganuwong S., Morales R. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):2037–2049. <https://doi.org/10.1185/030079905x75069>.

43. Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H., Lee C.S., Chen M.H., Lei V. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(2):144–150. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185x.2010.01468.x>.
44. Moss P, Benson H.A.E., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(11):1781–1791. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.009>.
45. Arendt-Nielsen L., Esgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016;157(8):1634–1644. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000562>.
46. Parfyonov V.A., Antonenko L.M., Lebedeva N.V. Management of patients with acute lumbodynia and lumbar ischialgia in outpatient settings. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2016;(8):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-38-43>.
47. van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(2):CD004252. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004252>.
48. Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R.A. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(22):2540–2545. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000092372.73527.ba>.
49. Kuijpers T., van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Ostelo R., Verhagen A., Koes B.W., van Tulder M.W. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J.* 2011;20(1):40–50. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1541-4>.
50. Skljarevski V., Zhang S., Desaiyah D., Alaka K.J., Palacios S., Miazgowski T., Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain.* 2010;11(12):1282–1290. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.03.002>.
51. Hansen H., Manchikanti L., Simopoulos T.T., Christo P.J., Gupta S., Smith H.S. et al. A systematic evaluation of the therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician.* 2012;15(3):E247–E278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622913/>.
52. Maas E.T., Juch J.N.S., Ostelo R.W.J.G., Groeneweg J.G., Kallewaard J.W., Koes B.W. et al. Cost-Effectiveness of Radiofrequency Denervation for Patients With Chronic Low Back Pain: The MINT Randomized Clinical Trials. *Value Health.* 2020;23(5):585–594. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.12.009>.

Информация об авторах:

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

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

Information about the authors:

Vladimir A. Parfenov, Dr. 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; vladimirparfenov@mail.ru

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

Лечение острой боли в общей врачебной практике

О.В. Воробьева[✉], ORCID: 0000-0001-5070-926X, ovvorobeva@mail.ru

Т.Е. Морозова, ORCID: 0000-0002-3748-8180, morozova_t_e@staff.sechenov.ru

А.А. Герцог, ORCID: 0000-0002-3324-5472, aamaam.ap@gmail.com

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

Резюме

Треть пациентов, наблюдающихся в общей врачебной практике, имеют какую-либо медицинскую проблему, ассоциированную с болью. Наиболее частыми типами острой боли у пациентов, которые консультируются с терапевтом, являются мышечно-скелетные боли в области шеи и поясницы с и без иррадиации в конечности и суставные боли. Первичный источник боли весьма сложно установить в условиях обычного поликлинического приема. Однако терапевтические стратегии напрямую не зависят от первичного источника боли, а основываются на патогенетических механизмах боли. Острая ноцицептивная боль часто сопровождается воспалением, которое является ключевым компонентом перехода острой боли в хроническую fazu, что необходимо учитывать при выборе терапевтических стратегий. На сегодняшний день механизмы, связанные с хронизацией боли, полностью не изучены из-за их сложной природы и вовлечения как периферических, так и центральных механизмов. Кроме того, сложно взаимодействующие между собой индивидуальные физические (возраст, женский пол и избыточный вес) и психологические факторы также влияют на переход от острой боли к хронической. Клиническое лечение острой боли требует оптимального баланса между эффективным обезболиванием и сопутствующими рисками безопасности. Нестероидные противовоспалительные препараты являются наиболее эффективными препаратами для облегчения воспалительной боли. Для достижения оптимальных результатов необходим персонализированный подход, чтобы обеспечить наилучшее соответствие свойств препаратов характеристикам пациента. Благодаря многофакторному механизму аналгетического действия нимесулид представляет собой привлекательный терапевтический выбор для лечения пациентов с острой болью.

Ключевые слова: острая ноцицептивная боль, воспаление, факторы хронизации боли, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Для цитирования: Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А. Лечение острой боли в общей врачебной практике. *Медицинский совет*. 2021;(10):42–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-42-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of acute pain in general medical practice

Olga V. Vorob'eva[✉], ORCID: 0000-0001-5070-926X, ovvorobeva@mail.ru

Tatiana E. Morozova, ORCID: 0000-0002-3748-8180, morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Anna A. Gertsog, ORCID: 0000-0002-3324-5472, aamaam.ap@gmail.com

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

Abstract

One-third of patients attending a general practitioner's office have some type of medical problem associated with pain. The most common types of acute pain in patients who consult a general practitioner are musculoskeletal pain in the neck and lower back with or without irradiation to the extremities and joint pain. The primary source of pain is very difficult to ascertain in the usual outpatient setting. However, therapeutic strategies do not directly depend on the primary source of pain, but are based on the pathogenetic mechanisms of pain. Acute nociceptive pain is often accompanied by inflammation, which is a key component of the transition of acute pain to the chronic phase, which should be taken into account when choosing therapeutic strategies. To date, the mechanisms associated with chronic pain are not fully understood due to their complex nature and the involvement of both peripheral and central mechanisms. In addition, complex interacting individual physical (age, female gender and overweight) and psychological factors also affect the transition from acute to chronic pain. The clinical management of acute pain requires an optimal balance between effective pain relief and the associated safety risks. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most effective drugs for the relief of inflammatory pain. To achieve optimal results, a personalized approach is needed to ensure that the properties of the drugs best match the patient's characteristics. Because of its multifactorial mechanism of analgesic action, nimesulide is an attractive therapeutic choice for the treatment of patients with acute pain.

Key words: acute nociceptive pain, inflammation, pain chronicity factors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

For citation: Vorob'eva O.V., Morozova T.E., Gertsog A.A. Treatment of acute pain in general medical practice. *Медицинский совет* = *Medical Council*. 2021;(10):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-42-50>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль является наиболее частой причиной обращения к врачу общей практики [1]. Бессспорно, болевые синдромы значительно обременяют систему здравоохранения. Анализ распространенности болевых синдромов показывает, что около 1/3 пациентов, наблюдающихся в общей врачебной практике, имеют какую-либо медицинскую проблему, ассоциированную с болью [2]. Около 1/2 этих пациентов среди назначений имеют обезболивающие препараты. Среди госпитализированных пациентов болевые сенсации встречаются у 50%, и около 35% пациентов беспокоят сильные боли [3]. Диагностика боли на уровне первичной медико-санитарной помощи показала преобладание скелетно-мышечной боли [2]. Среди пациентов 37% имели острую боль, 37% страдали хронической болью, 13% имели промежуточную продолжительность боли 1–3 мес. Считается, что остшая боль обычно длится менее 7 дней, но часто в реальной клинической практике боль сохраняется до 30 дней [4]. Неадекватный контроль острой боли способствует ее пролонгированию и переходу в хроническую fazu. Хроническая боль оказывает наибольшее давление на общественное здравоохранение.

Оценки распространенности хронической боли среди населения широко варьируют: от 8 до 45% населения сообщают о хронической боли и от 10 до 15% населения обращаются к своему терапевту [5]. Пациенты с хронической болью посещают терапевта в 2 раза чаще, чем пациенты без хронической боли [6]. О чрезмерной потребности этой категории больных в ресурсах здравоохранения также свидетельствует значительно более высокий уровень использования экстренной и внеплановой помощи пациентами с хронической болью по сравнению с пациентами без боли [7, 8]. Это приводит к неадекватной коррекции плана лечения, продиктованной краткосрочным принятием решений, а не длительным всесторонним наблюдением за болезнью пациента в целом. В отличие от острой боли, которая является симптомом конкретного заболевания или травмы, хроническая боль признается самостоятельным заболеванием [9]. Почти все случаи хронической боли начинаются с острой боли. Как клиницисты, так и нейробиологи признают, что переход от острой боли к хронической может начаться в течение нескольких минут после первичного травматического воздействия, что делает различие между ними несколько искусственным [10, 11]. При этом у 1/3 пациентов наблюдается траектория прогрессивного нарастания интенсивности боли в процессе хронизации. Многие модели предполагают, что длительное воздействие острой боли приводит к структурным изменениям в центральной нервной системе, которые превращают это состояние в синдром хронической боли [12]. На основе популяционных данных предполагают, что лучший контроль острой боли для некоторых пациентов может снизить риск того, что боль станет хронической [13]. Успешный фармакологический контроль острой боли зависит от адекватного воздействия на генератор боли и этиопатогенетические механизмы ее формирования. Самые распространенные виды острых и хро-

нических типов боли в зависимости от этиологии и клинической картины включают ноцицептивные, воспалительные и невропатические синдромы. Ноцицептивная боль часто сопровождается воспалением.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОЦИЦЕПТИВНОЙ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ

По патогенетическим механизмам формирования болевые синдромы подразделяются на ноцицептивные и невропатические. Ключевым фактором этого разделения является вовлеченность в патологический процесс периферических болевых рецепторов. Ноцицептивная боль – это послание в мозг периферических болевых (ноцицептивных) рецепторов об угрожающем целостности ткани организма повреждающем факторе. Ноцицептивная боль формируется благодаря активации периферических болевых рецепторов и передаче сигнала через неповрежденные структуры нервной системы, а нейропатическая боль – за счет генерации первичного сигнала поврежденной нервной системой, при этом периферические болевые рецепторы инактивны. Экзогенные или эндогенные факторы (травма, растяжение ткани, ишемия, метаболические и дегенеративные изменения и др.) повреждают ткани организма. В фокусе повреждения происходит синтез «медиаторов воспаления, альгогенов». Медиаторы воспаления подкисляют внеклеточную среду, при этом активируются первичные ноцицептивные афферентные нейроны и снижаются пороги передачи сигналов. Альгогены активируют «спящие» болевые рецепторы, повышают чувствительность рецепторов к химическим и механическим стимулам, развивается первичная гипералгезия, характеризующаяся снижением порога болевой чувствительности в зоне повреждения ткани. В условиях гипералгезии незначительные механические и термические стимулы начинают восприниматься как болевые.

Одним из ключевых медиаторов боли являются простагландины – модуляторы активности болевых рецепторов. Также они облегчают проведение болевого стимула и усиливают продукцию других альгогенов: субстанции Р, брадикинина, окиси азота. Сложный скоординированный каскад воспалительных альгогенов в ответ на вредные раздражители представляет собой адаптивный ответ на патогенное событие, способствуя восстановлению поврежденной ткани [14]. В то же время воспалительный ответ может сам по себе повреждать ткани и вызывать дисфункцию органа [15, 16]. В связи с этим фундаментальная проблема воспалительного каскада не в том, как часто он сопровождает повреждение, а в том, насколько часто воспаление не утихает и приобретает хроническое течение [17].

Хроническое воспаление принимает участие в патогенезе многих хронических заболеваний [18]. Воспаление особенно коварно при совместном с нервной системой вовлечении в патологический процесс (нейровоспаление), играя важную роль в патогенезе острой и хронической боли [19]. Современные исследования убедительно доказывают, что простагландины не только драматиче-

ским образом влияют на первичную гипералгезию, но и принимают участие во вторичной гипералгезии. Избыточная продукция простагландинов в спинном мозге усиливает центральную сенситизацию и в конечном итоге влияет на интенсивность и продолжительность чувства боли [20]. Более того, избыточная продукция простагландинов под воздействием повреждающего фактора на периферии и в ЦНС может быть одной из причин нейропластических изменений, которые лежат в основе прогрессирования боли от острой фазы к хронической.

Термин «нейрогенное воспаление» используется для обозначения воспалительной реакции, наблюдаемой после высвобождения провоспалительных медиаторов из терминалей активированных первичных (афферентных) сенсорных нейронов [21]. В результате локальной деполяризации ноцицептивные сенсорные нейроны выделяют провоспалительные посредники на периферии, которые могут рекрутировать и активировать адаптивные иммунные клетки, которые вместе с провоспалительными медиаторами участвуют в феномене нейрогенного воспаления [21, 22]. Связанный с геном кальцитонина пептид, вещество Р и некоторые другие нейропептиды являются основными медиаторами, ответственными за последовательность патогенных событий, приводящих к нейрогенному воспалению [23]. Обычно этот тип воспаления не сопровождается характерными для острого воспаления симптомами и не ощущается индивидуумом. Активация глиальных клеток и нейровоспаление все чаще рассматриваются как одна из основных причин хронической боли и многих из сопровождающих ее синдромов, включая депрессию, усталость, бессонницу [24, 25]. Активированная микроглия и астроциты могут продуцировать такие цитокины, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β). Эти цитокины могут непосредственно модулировать синаптическую передачу в спинном и головном мозге, благодаря чему формируется центральная сенситизация и происходит усиление боли. Также высокий уровень ИЛ-1 β , ФНО- α и других провоспалительных агентов опосредованно повышает возбудимость нейронов ЦНС посредством усиления трансмиссии глютамата. Значительное присутствие глютамата в ЦНС запускает каскадные процессы, инициирующие и поддерживающие центральную сенситизацию и параллельно приводящие к центральной дезингибиции (ослабление контроля над болью) [26]. Таким образом, многочисленные механизмы, касающиеся хронификации, включают участие рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), системы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и микроглии [11]. Значительную роль в этих процессах играет основной фермент синтеза простагландинов – ЦОГ-2 [27]. Синтез ЦОГ-2 в ЦНС индуцируется периферическими воспалительными реакциями. В ЦНС простагландины усиливают основные компоненты воспалительной гиперчувствительности к боли, влияя на увеличение возбуждения нейронов и снижение тормозных реакций. Учитывая ведущую роль провоспалительных альгогенов, в патогенезе ноцицептивной боли основным принципом обезболивания является подавление синтеза и секреции альгогенов.

Геном. Этому требованию наиболее отвечают ненаркотические анальгетики (класс нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП).

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ СВЯЗАННЫЕ С НОЦИЦЕПТИВНОЙ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛЬЮ

Наиболее частыми типами боли у пациентов, которые консультируются с терапевтом (врачом общей практики), являются мышечно-скелетные боли в области шеи и поясницы с и без иррадиации в конечности и суставные боли. Подвергаясь старению, позвоночник приспособливается к износу под действием силы тяжести и биомеханической нагрузки за счет компенсаторных структурных и нейрохимических изменений, некоторые из которых могут быть дезадаптивными и вызывать боль, функциональные нарушения. Некоторые компенсаторные реакции доброкачественные; однако некоторые из них разрушительны и мешают организму функционировать и справляться с проблемами. Исследования показывают, что от 1/3 до 1/4 пациентов в учреждениях первичной медико-санитарной помощи могут все еще страдать от боли через 1 год после появления первых симптомов.

Боль в позвоночнике многогранна и включает структурные, биомеханические, биохимические и психосоциальные факторы, которые приводят к дилеммам такой сложности, что лечение часто бывает трудным или неэффективным. Более чем 85% пациентов, испытывающих персистирующую боль в спине, невозможно установить конкретное заболевание или специфическое нарушение структур позвоночного столба [28]. В связи с трудностью идентификации первичного источника боли в обыденной клинической практике в отношении таких болевых феноменов принято использовать термин «неспецифические боли в спине». Первичным источником такой боли могут служить различные структуры позвоночного столба и окружающих его тканей, например капсулы суставов, связки и фасции, межпозвоночный диск (болевые рецепторы обнаружены в наружной трети кольца), позвонки (ноцицепторы обнаружены в надкостнице и кровеносных сосудах), мышцы.

Часто предполагается, что причиной хронической боли в спине являются дегенеративные, связанные с возрастом состояния позвоночника. Однако контролируемые исследования показали, что корреляция между клиническими симптомами и радиологическими признаками дегенерации минимальна или отсутствует [29]. Хотя грыжа диска широко известна как причина боли, бессимптомные грыжи диска при компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии являются обычным явлением [29, 30]. Кроме того, нет четкой взаимосвязи между степенью протрузии диска и степенью клинических симптомов [31]. В целом строго механическое или патоанатомическое объяснение боли в спине оказалось недостаточно аргументированным. В настоящее время получила признание концепция, что боль в спине связана с конstellацией многих факторов, важную роль среди

которых играет активность воспалительных реакций, ассоциированных с дегенерацией структур, связанных с позвоночным столбом. Считается, что обычная микротравматизация приводит к повышенной локальной экспрессии провоспалительных молекул, таких как ИЛ-1 β , которые способствуют нарушение архитектоники диска. Эти изменения более часты на уровнях L4/L5 и L5/S1, чем на других уровнях [32, 33], что позволяет предположить, что локальное биомеханическое напряжение предрасполагает к травматизации.

Локальное воспаление с преобладающей ролью воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , способствует разрушению хрящевого внеклеточного матрикса, а также неоваскуляризации и неоиннервации внутри дегенерированных дисков [34, 35]. Неоваскуляризация и неонейрогенез считаются прямыми причинами диско-генной боли [36]. В основе морфологических изменений межпозвоночных суставов и ассоциированной с ними боли также лежат воспалительные реакции, включая синовит, остеохондральный неоангиогенез, воспаление околосуставных мягких тканей. К счастью, современные подходы к эффективной терапии боли в спине не требуют специфического патоанатомического диагноза. В то же время важно на ранних этапах идентифицировать возможные барьеры редукции болевого синдрома.

Остеоартрит и ревматоидный артрит – два самых частых заболевания, приводящих к суставным болям. Для остеоартрита характерно прогрессирующее повреждение суставного хряща, связанное с образованием новых остеофитов, воспалением синовиальной оболочки [16]. Если ранее приоритет отдавался поражению суставного хряща, а сужение суставной щели с сопутствующими изменениями в субхондральной кости рассматривалось как вторичный процесс, то сегодня изменениям субхондральной кости отводится инициирующая роль в эволюции заболевания [37, 38]. Так же как и в случае с болью в спине, боль, ассоциированная с остеоартритом, коррелирует не с морфологическими изменениями, а с периферической и центральной болевой сенсибилизацией [39].

ВОЗМОЖНЫЕ БАРЬЕРЫ РЕДУКЦИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Хотя острая боль и хроническая боль имеют заметные различия, у них также много общего. Например, оба состояния имеют общие факторы риска, такие как генетическая предрасположенность, психосоциальная предрасположенность (например, тревожность, катастрофизация) и болевой порог. Сложно взаимодействующие между собой физические и психологические факторы влияют на переход от острой боли к хронической. Среди персональных и медицинских факторов с хроническим течением болевых синдромов ассоциированы возраст, женский пол, никотиновая зависимость и избыточный вес [40]. С высоким уровнем доказательности высокий индекс массы тела является предиктором хронической боли [41], так же как и малоподвижный образ жизни [42].

Влияние избыточного веса на боль объясняет воспалительная теория. Одной из функций жировой ткани является выработка цитокинов и адипокинов. У метаболически здоровых пациентов и лиц с нормальным/низким весом адипоциты, M2-макрофаги и CD4+ Т-клетки присутствуют в жировой ткани и секретируют противовоспалительные цитокины (адипонектин и ИЛ-10) [43]. Когда избыток жира накапливается в организме, провоспалительные иммунные клетки (макрофаги M1 и CD8+ Т-клетки) инфильтрируют жировую ткань метаболически дисфункциональными адипоцитами [44]. При избыточной массе тела и ожирении в жировой ткани начинают преобладать дисфункциональные адипоциты, продуцирующие провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и лептин) [45]. Так как провоспалительные цитокины циркулируют в системном кровотоке, это провоцирует развитие подострого воспалительного процесса у людей с ожирением. Более того, провоспалительные цитокины могут влиять на активность нейронов как в периферической нервной системе, так и ЦНС. Например, ФНО- α вызывает гиперчувствительность к механической или термической стимуляции [46]. Также есть исследования, которые показывают, что повышенный уровень лептина связан с болью в суставах у людей с остеоартритом [47]. Несмотря на то, что в современных классификациях нет специальной категории «боль в спине, связанная с профессиональной деятельностью», исключая специфические ситуации, тем не менее роль профессионального фактора признается большинством экспертов. Подъем и/или перенос тяжести, а также вибрация являются наиболее изученными биомеханическими факторами риска хронизации боли [40].

Факторы, связанные с болевыми симптомами и их коррекцией, являются наиболее значимыми в отношении прогноза перехода из острой фазы боли в хроническую. Более высокая интенсивность боли увеличивает риск хронической боли согласно пяти исследованиям, в которых была достигнута статистическая значимость [48–52]. Более длительная продолжительность острой боли (более 6 нед.) также может рассматриваться как симптом, прогнозирующий хроническое течение боли [50]. Таким образом, неадекватная коррекция боли в острый период – важнейший фактор хронизации боли, который может подвергаться коррекции.

Среди психологических факторов наиболее часто выделяют следующие группы:

- 1) катастрофические представления о причине боли (например, ожидание, что боль – симптом опасного заболевания и потенциально может привести к инвалидизации; настрой на пассивное противостояние боли);
- 2) неадекватное болевое поведение (например, избегание каких-либо нагрузок, редукция уровня активности);
- 3) связанные с профессиональной деятельностью проблемы или желание получить компенсацию (например, неудовлетворенность работой);
- 4) эмоциональные проблемы (такие как депрессия, тревога, стресс, дисфория, ограничение социальных контактов). Депрессия – наиболее изученный фактор, предсказывающий хроническое течение боли [40].

В случае идентификации одного или нескольких из этих факторов необходимо обсудить с пациентом возможности когнитивно-поведенческой психотерапии. Нет доказательств эффективности психотерапевтических методов воздействия на редукцию острой боли, но высока вероятность, что эти воздействия препятствуют хронизации боли. Согласно результатам проведенного анализа факторы, связанные с образом жизни, такие как курение и ожирение, а также неадекватная коррекция боли в острый период и неадаптивное поведение являются основными модифицируемыми факторами риска хронизации боли.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НОЦИПТИВНОЙ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ

Фармакологическое лечение боли комплексное и требует специальной клинической подготовки. Для достижения оптимальных результатов необходим персонализированный подход, чтобы обеспечить наилучшее соответствие свойств препаратов характеристикам пациента. Применяемые в настоящее время анальгетики боли делятся на четыре основные категории:

- 1) слабые анальгетики;
- 2) НПВП;
- 3) опиоиды;
- 4) адьювантные препараты.

Разные препараты с разными механизмами действия могут быть использованы совместно для повышения эффективности лечения. Парацетамол – яркий представитель и наиболее широко используемый препарат из «слабых анальгетиков». Обезболивающее и жаропонижающее действия парацетамола сопоставимы с аспирином, но парацетамол лишен противовоспалительной активности. Некоторое время назад парацетамол считался болеутоляющим первого выбора, но сегодня все больше фактов свидетельствуют, что использование для обезболивания НПВП предпочтительнее [53]. Многие исследования показали, что парацетамол менее эффективен в обезболивании по сравнению с НПВП у пациентов с остеоартритом [54]. Кроме того, недавний систематический обзор литературы, специально разработанный для оценки безопасности, показал небезопасный профиль длительного приема парацетамола, в частности парацетамол демонстрирует повышенную дозозависимую токсичность в стандартных анальгетических дозах [55].

НПВП считаются препаратами первого выбора и наиболее эффективными препаратами для облегчения воспалительной боли. НПВП сочетают в себе: 1) анальгетическое, 2) жаропонижающее, 3) противовоспалительное и 4) антиагрегантное действие. Все клинические эффекты НПВП опосредованы одним и тем же механизмом действия: они блокируют синтез простагландинов путем ингибиции обеих форм циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), необходимых для синтеза простагландинов. Торможение синтеза простагландинов на периферическом и центральном уровнях связано с нормализацией порога боли, который повышается из-за воспаления. Этот

класс препаратов включает в себя множество соединений с клинически значимыми различиями по эффективности и безопасности. При выборе подходящего НПВП необходимо учитывать спектр эффективности против различных типов боли, фармакокинетические свойства препарата и факторы, связанные с пациентом (сопутствующие заболевания, факторы риска потенциальных побочных эффектов).

Среди множества НПВП ибупрофен, диклофенак и нимесулид остаются наиболее часто используемыми препаратами, в первую очередь благодаря оптимальному соотношению эффективность/безопасность. Основные показания к лечению НПВП включают послеоперационную боль, травматическую боль, остеоартрит, ревматоидный артрит, неспецифическую острую и хроническую боль в спине. Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид) – один из первых представителей класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 на мировом рынке. Нимесулид используется в клинической практике с 1985 г. и зарегистрирован более чем в 50 странах мира. Нимесулид является наиболее часто выписываемым НПВП в Италии, Португалии, Франции. Нимесулид используется в отечественной клинической практике более 20 лет. За эти годы нимесулид прошел всестороннюю проверку в ходе многочисленных клинических испытаний и доказал свою эффективность и хорошую переносимость [56].

Нимесулид наряду с его преимущественной активностью в отношении ЦОГ-2 и коротким периодом полувыведения, который коррелирует с быстрым началом анальгетического действия, действует также посредством различных ЦОГ-независимых путей, что способствует его мощной противовоспалительной и анальгетической активности. Пути воздействия нимесулида включают ингибирование высвобождения ФНО- α , высвобождение гистамина, продукцию активных форм кислорода [57]. Кроме того, использование нимесулида было связано со снижением уровней матриксных металлопротеиназ и других биомаркеров разрушения суставов, что позволяет предположить, что он может иметь защитный эффект против прогрессирования суставных болевых синдромов. То есть в отличие от классических НПВП нимесулид не оказывает отрицательного влияния на суставной хрящ. Нимесулид влияет на продукцию и действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, что усиливает противовоспалительный и анальгетический эффект и снижает вероятность гастроинтестинальнойульцерогенности [58]. Таким образом, нимесулид – ингибитор ЦОГ-2 с антиоксидантным и противовоспалительным действием. С целью повышения эффективности НПВП создаются специальные лекарственные формы. Так, например, Нимесил® (нимесулид) выпускается в гранулированной форме, обеспечивающей оптимальное всасывание препарата и быстроту развития эффекта.

При кратковременном использовании (менее 15 дней) нимесулид не отличается по безопасности от плацебо. Эндоскопические исследования демонстрируют низкую гастротоксичность нимесулида [59]. Нимесулид обладает относительной специфичностью к ЦОГ-2, благодаря чему

препарат безопасен в отношении гастропатий. Желудочно-кишечная безопасность нимесулида обеспечивается также химическими свойствами препарата. Нимесулид по химической структуре представляет собой основание, которое не аккумулируется в слизистой оболочке желудка и кишечника. Напротив, большинство традиционных НПВП по химической структуре представляют собой кислоты. Они повышают проницаемость тонкого кишечника, что является дополнительным, не связанным с подавлением синтеза простагландинов механизмом развития гастропатии [60]. Кроме того, нимесулид снижает продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также выброс гистамина из тучных клеток, что создает дополнительную протекцию против повреждения слизистой [61]. В многочисленных клинических исследованиях при различных мышечно-скелетных заболеваниях было доказано, что подавляющее большинство побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта транзиторны, слабо выражены и имеют низкую корреляцию с ульцерогенным эффектом [60]. В последнее время в специализированных медицинских изданиях часто обсуждается вопрос влияния нимесулида на печень. Повышение печеночных ферментов является класс-зависимым побочным эффектом НПВП. Но в целом риск гепатопатий среди пациентов, принимающих НПВП, крайне мал. Подсчитано, что риск серьезных желудочно-кишечных осложнений (кровотечение и перфорации) в 10 раз выше, чем гепатотоксичность. Анализ спонтанных извещений о случаях гепатотоксических реакций, зафиксированных по 2003 г., на основе базы данных по безопасности FDA (FDA/FOI) и Всемирной организации здравоохранения (WHO/UMC) также свидетельствует, что профили гепатотоксической безопасности селективных и неселективных НПВП между собой не различаются [62]. Для ограничения рисков побочных эффектов нимесулида,

влияющих на печень, существует несколько ограничений: использование самой низкой эффективной дозы и максимальной продолжительности лечения (15 дней) при острой боли. Фармакокинетические взаимодействия между нимесулидом и другими лекарственными средствами, называемыми в комбинации, отсутствовали или не имели клинического значения [63].

Адьювантная терапия включает препараты разных классов: антидепрессанты, противоэпилептические препараты (габапентиноиды), преднизолон, центральные миорелаксанты, витамины группы В. Адьювантные препараты обычно применяются для лечения острой боли, связанной с мышечно-скелетными и/или суставными нарушениями, с целью сокращения сроков применения и дозы НПВП и коррекции индивидуальных факторов риска хронизации боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезненные состояния опорно-двигательного аппарата составляют более 2/3 болезненных состояний в первичной медико-санитарной помощи. Раннее применение НПВП не только облегчает острую боль, но также блокирует переход от острой боли к хронической. Благодаря многофакторному механизму и быстрому развитию анальгетического действия нимесулид представляет собой привлекательный терапевтический выбор для лечения пациентов с острой болью. Важно выявить людей с повышенным риском развития хронических болевых синдромов, которым может быть полезно раннее комплексное вмешательство.

Поступила / Received 11.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021
Принята в печать / Accepted 09.06.2021



Список литературы

- Henschke N., Kamper S.J., Maher C.G. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):139–147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.010>.
- Hasselström J., Liu-Palmgren J., Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain.* 2002;6(5):375–385. [https://doi.org/10.1016/s1090-3801\(02\)00025-3](https://doi.org/10.1016/s1090-3801(02)00025-3).
- Gregory J., McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalized adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2016;25(5–6):583–598. <https://doi.org/10.1111/jocn.13094>.
- Kent M.L., Tighe P.J., Belfer I., Brennan T.J., Bruehl S., Brummett C.M. et al. The ACTION-APS-AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) multidimensional approach to classifying acute pain conditions. *Pain Med.* 2017;18(5):947–958. <https://doi.org/10.1093/pain/pnx019>.
- McQuay H.J.K.E., Moore R.A. (eds.). *Epidemiology of chronic pain.* Seattle: IASP Press; 2008.
- Andersson H.I., Ejlertsson G., Leden I., Schersten B. Impact of chronic pain on health care seeking, self care, and medication. Results from a population-based Swedish study. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(8):503–509. <https://doi.org/10.1136/jech.53.8.503>.
- Eriksen J., Sjøgren P., Ekholm O., Rasmussen N.K. Health care utilisation among individuals reporting long-term pain: an epidemiological study based on Danish National Health Surveys. *Eur J Pain.* 2004;8(6):517–523. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.12.001>.
- Cordell W.H., Keene K.K., Giles B.K., Jones J.B., Jones J.H., Brizendine E.J. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med.* 2002;20(3):165–169. <https://doi.org/10.1053/ajem.2002.32643>.
- Tracey I., Bushnell M.C. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain.* 2009;10(11):1113–1120. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.001>.
- Young Casey C., Greenberg M.A., Nicassio P.M., Harpin R.E., Hubbard D. Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain.* 2008;134(1–2):69–79. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.032>.
- Voscopoulos C., Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* 2010;105(1 Suppl.):i69–i85. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq323>.
- Ung H., Brown J.E., Johnson K.A., Younger J., Hush J., Mackey S. Multivariate classification of structural MRI data detects chronic low back pain. *Cereb Cortex.* 2014;24(4):1037–1044. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs378>.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain.* 2008;137(1):7–15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034>.
- Machelska H., Schopohl J.K., Mousa S.A., Labuz D., Schaefer M., Stein C. Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol.* 2003;141(1–2):30–39. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(03\)00213-3](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(03)00213-3).
- Castellheim A., Brekke O.L., Espvik T., Harboe M., Mollnes T.E. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol.* 2009;69(6):479–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x>.
- Fusco M., Skaper S.D., Coaccioli S., Paladini A., Varrassi G. Degenerative joint diseases and neuroinflammation. *Pain Pract.* 2017;17(4):522–532. <https://doi.org/10.1111/papr.12551>.
- Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140(6):871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>.
- Varrassi G., Fusco M., Coaccioli S., Paladini A. Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people. *Pain Pract.* 2015;15(1):1–3. <https://doi.org/10.1111/papr.12254>.

19. Myers R.R., Campana W.M., Shubayev V.I. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today*. 2006;11(1–2):8–20. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03637-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03637-8).
20. Vanegas H., Schaible H.G. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol*. 2001;64(4):327–363. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00063-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00063-0).
21. Severini C., Imrota G., Falconieri-Ersparmer G., Salvadori S., Ersparmer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):285–322. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.285>.
22. Rosa A.C., Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2013;170(1):38–45. <https://doi.org/10.1111/bph.12266>.
23. Birklein F., Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett*. 2008;437(3):199–202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.081>.
24. Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*. 2013;66(1):80–101. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008144>.
25. Ji R.R., Berta T., Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154 Suppl. 1(01):s10–s28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.022>.
26. Воробьева О.В. Хроническая боль в спине: от патогенетических концепций к терапевтическим стратегиям. *Медицинский совет*. 2017;(17):36–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-36-42>.
27. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибиции циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10–16. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>.
28. Koes B.W., van Tulder M.W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006;332(7555):1430–1434. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7555.1430>.
29. Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N., Modic M.T., Malkasian D., Ross J.S. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med*. 1994;331(2):69–73. <https://doi.org/10.1056/NEJM199407143310201>.
30. Weinreb J.C., Wolbarst L.B., Cohen J.M., Brown C.E., Maravilla K.R. Prevalence of lumbosacral intervertebral disk abnormalities on MR images in pregnant and asymptomatic nonpregnant women. *Radiology*. 1989;170(1 Pt. 1):125–128. <https://doi.org/10.1148/radiology.170.1.2521192>.
31. Haldeman S. North American Spine Society: failure of the pathology model to predict back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(7):718–724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2145646/>
32. Huang Z.Y., Xu H.C., Lei T., Li Q.L., Wu A.M., Ni W.F. The location of Modic changes in the lumbar spine: a meta-analysis. *Eur Spine J*. 2016;25(11):3746–3759. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4456-x>.
33. Nguyen C., Jousse M., Poiradeau S., Feydy A., Rannou F. Intervertebral disc and vertebral endplate subchondral changes associated with Modic 1 changes of the lumbar spine: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1407-6>.
34. Johnson Z.I., Schoepflin Z.R., Choi H., Shapiro I.M., Risbud M.V. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater*. 2015;30:104–116. <https://doi.org/10.22203/ecm.v030a08>.
35. Anderson D.G., Tannery C. Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration. *Spine J*. 2005;5(5S):S260–S266. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2005.02.010>.
36. Navone S.E., Marfia G., Canzi L., Ciusani E., Canazza A., Visintini S. et al. Expression of neural and neurotrophic markers in nucleus pulposus cells isolated from degenerated intervertebral disc. *J Orthop Res*. 2012;30(9):1470–1477. <https://doi.org/10.1002/jor.22098>.
37. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата. *Научно-практическая реumatология*. 2013;51(6):696–702. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>.
38. Barr A.J., Campbell T.M., Hopkinson D., Kingbury S.R., Bowes M.A., Conaghan P.G. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):228. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0735-x>.
39. Farrell M., Gibson S., McMeeken J., Helme R. Pain and hyperalgesia in osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol*. 2000;27(2):441–447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685812/>
40. Nieminen L.K., Pyysalo L.M., Kankaanpää M.J. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021;6(1):e919. <https://doi.org/10.1097/PR9.00000000000000919>.
41. Webb R., Bramma T., Lunt M., Urwin M., Allison T., Symmons D. Prevalence and predictors of intense, chronic, and disabling neck and back pain in the UK general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(11):1195–1202. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000067430.49169.01>.
42. Thorbjörnsson C.B., Alfredsson L., Fredriksson K., Michelsen H., Punnett L., Vingård E. et al. Physical and psychosocial factors related to low back pain during a 24-year period. A nested case-control analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(3):369–374. <https://doi.org/10.1097/00007632-200002010-00019>.
43. Crissey J.M., Jenkins N.T., Lansford K.A., Thorne P.K., Bayless D.S., Vieira-Potter V.J. Adipose tissue and vascular phenotypic modulation by voluntary physical activity and dietary restriction in obese insulin-resistant OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(8):R596–606. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00493.2013>.
44. Han J.M., Levings M.K. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol*. 2013;191(2):527–532. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301035>.
45. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(6):355–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x>.
46. Zhang J.M., An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27–37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>.
47. Vuolteenaho K., Koskinen A., Moilanen E. Leptin – a link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):103–108. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12160>.
48. Andersen L.L., Clausen T., Persson R., Holtermann A. Perceived physical exertion during healthcare work and risk of chronic pain in different body regions: prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(6):681–687. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0808-y>.
49. Heneweer H., Aufdemkampe G., van Tulder M.W., Kiers H., Stappaerts K.H., Vanhees L. Psychosocial variables in patients with (sub)acute low back pain: an inception cohort in primary care physical therapy in the Netherlands. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(5):586–592. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000256447.72623.56>.
50. Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M., Herbert R.D., Cumming R.G., Bleasel J. et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008;337(7662):a171. <https://doi.org/10.1136/bmj.a171>.
51. Smedley J., Inskip H., Cooper C., Coggon D. Natural history of low back pain. A longitudinal study in nurses. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(22):2422–2426. <https://doi.org/10.1097/00007632-19981150-00012>.
52. Wand B.M., McAuley J.H., Marston L., De Souza L.H. Predicting outcome in acute low back pain using different models of patient profiling. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(18):1970–1975. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181afeab7>.
53. 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 nonspecific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
54. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Narthey L., Wandel S., Jüni P., Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21–e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
55. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–559. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>.
56. Карапетов А.Е. Нимесулид в российской клинической практике: старый друг лучше новых двух. *Медицинский совет*. 2014;(5):82–91. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/573>.
57. Dallegli F., Ottonello L. Are there any Differences among Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? Focus on Nimesulide. *Clin Drug Invest*. 2007;27(1 Suppl.):15–22. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727001-00004>.
58. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(1 Suppl.):24–32. https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl_1.24.
59. Gupta P., Sachdev H.P. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr*. 2003;40(6):518–531. Available at: <http://www.indianpediatrics.net/june2003/june-518-531.htm>.
60. Kowalski M.L., Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med*. 2006;5(6):399–406. <https://doi.org/10.2165/00151829-200605060-00005>.
61. Rainsford K.D. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammopharmacology*. 1998;6(3):203–221. <https://doi.org/10.1007/s10787-998-0020-6>.
62. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003;327(7405):18–22. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7405.18>.
63. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics and metabolism of nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2001;9:81–89. <https://doi.org/10.1163/156856001300248353>.

References

- Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):139–147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.010>.
- Hasselström J, Liu-Palmgren J, Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain*. 2002;6(5):375–385. [https://doi.org/10.1016/s1090-3801\(02\)00025-3](https://doi.org/10.1016/s1090-3801(02)00025-3).
- Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2016;25(5–6):583–598. <https://doi.org/10.1111/jocn.13094>.
- Kent ML, Tighe PJ, Belfer I, Brennan TJ, Bruehl S, Brummett CM, et al. The ACTION-APS-AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) multidimensional approach to classifying acute pain conditions. *Pain Med*. 2017;18(5):947–958. <https://doi.org/10.1093/pmt/pnx019>.
- McQuay H.J.E., Moore R.A. (eds.). *Epidemiology of chronic pain*. Seattle: IASP Press; 2008.
- Andersson H.I., Ejellsson G, Leden I, Schersten B. Impact of chronic pain on health care seeking, self care, and medication. Results from a population-based Swedish study. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(8):503–509. <https://doi.org/10.1136/jech.53.8.503>.
- Eriksen J, Sjøgren P, Ekholm O, Rasmussen N.K. Health care utilisation among individuals reporting long-term pain: an epidemiological study based on Danish National Health Surveys. *Eur J Pain*. 2004;8(6):517–523. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.12.001>.
- Cordell W.H., Keene K.K., Giles B.K., Jones J.B., Jones J.H., Brizendine E.J. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med*. 2002;20(3):165–169. <https://doi.org/10.1053/ajem.2002.32643>.
- Tracey I., Bushnell M.C. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain*. 2009;10(11):1113–1120. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.001>.
- Young Casey C, Greenberg M.A., Nicassio P.M., Harpin R.E., Hubbard D. Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain*. 2008;134(1–2):69–79. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.032>.
- Vosopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010;105(1 Suppl.):i69–i85. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq323>.
- Ung H, Brown J.E., Johnson K.A., Younger J., Hush J., Mackey S. Multivariate classification of structural MRI data detects chronic low back pain. *Cereb Cortex*. 2014;24(4):1037–1044. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs378>.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008;137(1):7–15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034>.
- Machelska H, Schopohl J.K., Mousa S.A., Labuz D, Schaefer M., Stein C. Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol*. 2003;141(1–2):30–39. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(03\)00213-3](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(03)00213-3).
- Castellheim A, Brekke O.L., Espenvik T, Harboe M, Mollnes T.E. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol*. 2009;69(6):479–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x>.
- Fusco M, Skaper S.D., Coaccioli S., Paladini A., Varrassi G. Degenerative joint diseases and neuroinflammation. *Pain Pract*. 2017;17(4):522–532. <https://doi.org/10.1111/papr.12551>.
- Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>.
- Varrassi G, Fusco M, Coaccioli S., Paladini A. Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people. *Pain Pract*. 2015;15(1):1–3. <https://doi.org/10.1111/papr.12254>.
- Myers R.R., Campana W.M., Shubayev V.I. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today*. 2006;11(1–2):8–20. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03637-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03637-8).
- Vanegas H, Schaible H.G. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol*. 2001;64(4):327–363. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00063-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00063-0).
- Severini C, Imrota G, Falconieri-Ersparmer G, Salvadori S, Ersparmer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):285–322. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.285>.
- Rosa A.C., Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2013;170(1):38–45. <https://doi.org/10.1111/bph.12266>.
- Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett*. 2008;437(3):199–202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.081>.
- Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*. 2013;66(1):80–101. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008144>.
- Ji R.R., Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154 Suppl. 1(01):s10–s28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.022>.
- Vorobjeva O.V. Chronic back pain: from pathogenetic concepts to therapeutic strategies. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2017;(17):36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-36-42>.
- Davydov O.S. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronicization. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):10–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>.
- Koes B.W., van Tulder M.W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006;332(7555):1430–1434. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7555.1430>.
- Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N., Modic M.T., Malkasian D., Ross J.S. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med*. 1994;331(2):69–73. <https://doi.org/10.1056/NEJM199407143310201>.
- Weinreb J.C., Wolbarsht L.B., Cohen J.M., Brown C.E., Maravilla K.R. Prevalence of lumbosacral intervertebral disk abnormalities on MR images in pregnant and asymptomatic nonpregnant women. *Radiology*. 1989;170(1 Pt. 1):125–128. <https://doi.org/10.1148/radiology.170.1.2521192>.
- Haldeman S. North American Spine Society: failure of the pathology model to predict back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(7):718–724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2145646/>
- Huang Z.Y., Xu H.C., Lei T, Li Q.L., Wu A.M., Ni W.F. The location of Modic changes in the lumbar spine: a meta-analysis. *Eur Spine J*. 2016;25(11):3746–3759. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4456-x>.
- Nguyen C, Jousse M, Poiradeau S, Feydy A, Rannou F. Intervertebral disc and vertebral endplate subchondral changes associated with Modic 1 changes of the lumbar spine: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1407-6>.
- Johnson Z.I., Schoepflin Z.R., Choi H., Shapiro I.M., Risbud M.V. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater*. 2015;30:104–116. <https://doi.org/10.22203/ecm.v030a08>.
- Anderson D.G., Tannoury C. Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration. *Spine J*. 2005;5(6S):S260–S266. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2005.02.010>.
- Navone S.E., Marfia G, Canzi L, Ciusani E, Canazza A, Visintini S, et al. Expression of neural and neurotrophic markers in nucleus pulposus cells isolated from degenerated intervertebral disc. *J Orthop Res*. 2012;30(9):1470–1477. <https://doi.org/10.1002/jor.22098>.
- Zaitseva E.M., Alekseeva L.I., Nasonov E.L. Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium ranelate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):696–702. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>.
- Barr A.J., Campbell T.M., Hopkinson D, Kingbury S.R., Bowes M.A., Conaghan P.G. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):228. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0735-x>.
- Farrell M, Gibson S, McMeeken J, Helme R. Pain and hyperalgesia in osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol*. 2000;27(2):441–447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685812/>
- Nieminan L.K., Pyysalo L.M., Kankaanpää M.J. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021;6(1):e919. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000919>.
- Webb R., Brammah T, Lunt M, Urwin M, Allison T, Symmonds D. Prevalence and predictors of intense, chronic, and disabling neck and back pain in the UK general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(11):1195–1202. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000067430.49169.01>.
- Thorbjörnsson C.B., Alfredsson L, Fredriksson K, Michelsen H, Punnett L, Vingård E, et al. Physical and psychosocial factors related to low back pain during a 24-year period. A nested case-control analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(3):369–374. <https://doi.org/10.1097/00007632-20000200-00019>.
- Crissey J.M., Jenkins N.T., Lansford K.A., Thorne P.K., Bayless D.S., Vieira-Potter V.J. Adipose tissue and vascular phenotypic modulation by voluntary physical activity and dietary restriction in obese insulin-resistant OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(8):R596–606. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00493.2013>.
- Han J.M., Levings M.K. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol*. 2013;191(2):527–532. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301035>.
- Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(6):355–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x>.
- Zhang J.M., An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27–37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>.
- Vuolleentaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin – a link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):103–108. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12160>.
- Andersen L.L., Clausen T, Persson R, Holtermann A. Perceived physical exertion during healthcare work and risk of chronic pain in different body regions: prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(6):681–687. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0808-y>.

49. Heneweer H, Aufdemkampe G, van Tulder M.W, Kiers H, Stappaerts K.H., Vanhees L. Psychosocial variables in patients with (sub)acute low back pain: an inception cohort in primary care physical therapy in the Netherlands. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(5):586–592. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000256447.72623.56>.
50. Henschke N, Maher C.G., Refshauge K.M., Herbert R.D., Cumming R.G., Bleasel J. et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008;337(7662):a171. <https://doi.org/10.1136/bmj.a171>.
51. Smedley J, Inskip H, Cooper C, Coggon D. Natural history of low back pain. A longitudinal study in nurses. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(22): 2422–2426. <https://doi.org/10.1097/00007632-199811150-00012>.
52. Wand B.M., McAuley J.H., Marston L, De Souza L.H. Predicting outcome in acute low back pain using different models of patient profiling. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(18):1970–1975. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181afeab7>.
53. 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 nonspecific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
54. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21–e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
55. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–559. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>.
56. Karateyev A.E. Nimesulide in modern clinical practice: old friends are best. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):82–91. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/573>.
57. Dallegrì F., Ottonello L. Are there any Differences among Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? Focus on Nimesulide. *Clin Drug Invest*. 2007;27(1 Suppl):15–22. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727001-00004>.
58. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(1 Suppl): 24–32. https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl_1.24.
59. Gupta P., Sachdev H.P. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr*. 2003;40(6):518–531. Available at: <http://www.indianpediatrics.net/june2003/june-518-531.htm>.
60. Kowalski M.L., Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med*. 2006;5(6):399–406. <https://doi.org/10.2165/00151829-200605060-00005>.
61. Rainsford K.D. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammopharmacology*. 1998;6(3):203–221. <https://doi.org/10.1007/s10787-998-0020-6>.
62. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003;327(7405):18–22. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7405.18>.
63. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics and metabolism of nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2001;9:81–89. <https://doi.org/10.1163/156856001300248353>.

Информация об авторах:

Воробьева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ovvorobeva@mail.ru

Морозова Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Герцог Анна Алексеевна, аспирант кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; aamaam.ap@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Vorobeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ovvorobeva@mail.ru

Tatiana E. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Anna A. Gertsog, Postgraduate Student of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; aamaam.ap@gmail.com

Применение миорелаксанта толперизона в клинической практике

О.А. Шавловская¹✉, ORCID: 0000-0003-3726-0730, shavlovskaya@1msmu.ru

И.А. Бокова², ORCID: 0000-0002-1640-1605, ire08@mail.ru

Н.И. Шавловский², ORCID: 0000-0002-8673-3146, mr.lliyt@mail.ru

Ю.Д. Юхновская², ORCID: 0000-0002-0928-2054, yukhyuliya@yandex.ru

¹ Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманный пер., д. 8, стр. 2

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

Резюме

Толперизон является миорелаксантом центрального типа действия, который широко применяется в клинической практике для лечения острой и хронической неспецифической боли в нижней части спины (БНЧС), воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов, миофасциального болевого синдрома (МФБС). На российском рынке широкое распространение получил отечественный препарат толперизона, сопоставимый по своей клинической и противовоспалительной активности с оригинальным толперизоном, а также с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Толперизон назначается преимущественно в комплексной терапии, а также в качестве монотерапии. В некоторых исследованиях на основании клинической эффективности толперизона (по 200 мг 3 раза/день) был сделан вывод, что он может рассматриваться как перспективное средство для лечения острого мышечного спазма, не вызывая при этом сонливости. При лечении болевых синдромов и остеоартрите (OA) различной локализации на сегодня рекомендуется оптимальный режим дозирования толперизона перорально по 150–300 мг/сут курсом 14 дней или по двухэтапной схеме назначения вначале внутримышечно по 1,0 мл 2 раза/день 5 инъекций, далее с переходом на пероральный прием по 150 мг 3 раза/день, при МФБС назначается однократная локальная внутримышечная инъекция толперизона в триггерную точку. Добавление в схему комплексной терапии толперизона (150 мг/сут) позволяет добиться более раннего клинического эффекта при OA тазобедренного и голеностопного суставов, подавляя дальнейшее прогрессирование заболевания. При включении в схему терапии толперизона (150 мг/сут, 14 дней) OA голеностопного сустава при ультразвуковом исследовании отмечается статистически значимое уменьшение признаков синовита.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, болевой синдром, остеоартрит, миорелаксанты, толперизон

Для цитирования: Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Применение миорелаксанта толперизона в клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(10): 2021;(10):52–59. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-52-59>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Applications of a muscle relaxant (tolperizone) in clinical practice

Olga A. Shavlovskaya¹✉, ORCID: 0000-0003-3726-0730, shavlovskaya@1msmu.ru

Irina A. Bokova², ORCID: 0000-0002-1640-1605, ire08@mail.ru

Nikita I. Shavlovskiy², ORCID: 0000-0002-8673-3146, mr.lliyt@mail.ru

Yulia D. Yukhnovskaya², ORCID: 0000-0002-0928-2054, yukhyuliya@yandex.ru

¹ International University of Restorative Medicine; 8, Bldg. 2, Furmannyi Lane, Moscow, 105062, Russia

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

Abstract

Tolperizone is a central type of muscle relaxant that is widely used in clinical practice for the treatment of patients with acute and chronic nonspecific lower back pain(LBP), inflammatory and degenerative-dystrophic joint diseases, and is used in the treatment of myofascial pain syndrome (MPS).The Russian market widely used drug tolperizone, which is comparable in its clinical and anti-inflammatory activity with the original tolperizone, as well as with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Tolperizone is prescribed mainly in complex therapy, as well as as monotherapy.In some studies, based on the clinical efficacy of tolperizone (200 mg 3 times a day), it is concluded that tolperizone can be considered as a promising treatment for acute muscle spasm, without causing drowsiness. In the treatment of pain syndromes and osteoarthritis (OA) of various localization, the optimal dosage regimen of tolperizone is currently recommended: oral 150-300 mg per day for a course of 14 days, or according to a 2-stage scheme of administration, first intramuscularly 1.0 ml 2 times a day for 5 injections, then switching to oral administration of 150 mg 3 times a day; with MPS, a single local intramuscular injection of tolperizone is prescribed at the trig-

ger point. The addition of tolperizone (150 mg/s) to the scheme of complex therapy allows to achieve an earlier clinical effect in OA of the hip and ankle joints, suppressing further progression of the disease. When included in the therapy regimen of tolperizone (150 mg/s, 14 days) OA of the ankle joint, with ultrasound examination, there is a statistically significant decrease in the signs of synovitis.

Keywords: lower back pain, pain syndrome, osteoarthritis, muscle relaxants, tolperizone

For citation: Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I., Yukhnovskaya Y.D. Applications of a muscle relaxant (tolperizone) in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-52-59>.

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

ВВЕДЕНИЕ

С целью уменьшения болевого синдрома различной локализации и улучшения функционального состояния пациента показано использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов [1, 2]. При выборе того или иного лекарственного препарата (ЛП) целесообразно руководствоваться соображениями как эффективности, так и безопасности, обращать внимание на развитие возможных нежелательных явлений (НЯ). При назначении НПВП уделяют особое внимание больным с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кардиоваскулярными заболеваниями, что в ряде случаев существенно ограничивает их применение [3].

Миорелаксанты обладают другим, отличным от НПВП, спектром НЯ. Основные проявления НЯ касаются преимущественно центральной нервной системы (сонливость или возбуждение, иногда судороги), подчеркивается, что судорожные симптомы проявляются в дозе от 1 500 мг/сут [4]. Миорелаксанты, применяемые в лечении болевых синдромов различной локализации (чаще в терапии неспецифической боли в нижней части спины (БНЧС)) [1, 2], могут использоваться как в комбинации с НПВП, так и в виде монотерапии. Миорелаксанты обеспечивают обратимое расслабление скелетных мышц [5]. В российской клинической практике для лечения пациентов с острой и хронической БНЧС широко используется миорелаксант толперизон [6]. Применение толперизона входит в сферу интересов травматологов-ортопедов и ревматологов, используется в терапии воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов [7], в терапевтической и хирургической практике в лечении миофасциального болевого синдрома (МФБС) на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ МИОРЕЛАКСАНТОВ В ТЕРАПИИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНей ЧАСТИ СПИНЫ

В опубликованном аналитическом обзоре [9] отмечается, что за последние 10 лет между ведущими международными экспертами стран Европы (Великобритания, Германия, Дания, Финляндия, Бельгия и др.), Азии

(Малайзия, Филиппины), Африки, Америки (США, Канада, Бразилия, Мексика) и России по некоторым вопросам консенсус так и не был достигнут. Мы руководствуемся рекомендациями Российского общества по изучению боли (РОИБ), в котором указано, что при острой [1] и хронической [2] БНЧС в терапию рекомендуется включать миорелаксанты. Контролируемые рандомизированные клинические исследования показали эффективность и безопасность толперизона в терапии хронической боли в спине [10].

По результатам проведенного анализа сделан вывод [9] о том, что в 40% клинических руководств разных стран по лечению боли в спине есть рекомендации по назначению миорелаксантов при острой БНЧС, в 31% – при хронической БНЧС, остальные руководства либо не рекомендуют назначать миорелаксанты, либо на данный момент позиция в отношении миорелаксантов до сих пор не сформирована.

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЛПЕРИЗОНА

Проведен международный проспективный многоцентровый (284 города, 13 стран) открытый несравнительный фармако-эпидемиологический наблюдательный проект по изучению применения толперизона (мидокалма) в реальной клинической практике [6]. В ходе проекта были проанализированы данные 35 383 пациентов, где в 19% случаев отмечены НЯ, из них в 84,4% тяжесть НЯ оценена как легкая, серьезные НЯ не наблюдались. Подтверждены высокая эффективность толперизона в лечении болевых синдромов, высокий уровень безопасности, отсутствие клинически значимого НЯ при лечении в комбинации с НПВП. По результатам анкетирования и динамического наблюдения выявлена значительная распространенность использования толперизона в клинической практике при лечении болевых синдромов [6].

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании дана оценка эффективности и безопасности совместного применения толперизона (инъекции с последующим пероральным (п/о) применением) с НПВП и монотерапии НПВП в лечении острой неспецифической

БНЧС [11]. В исследование вошли пациенты в возрасте 18–65 лет с БНЧС, которых в зависимости от схемы терапии разделили на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 121$, средний возраст $46,2 \pm 12,91$ лет) в 1–5-й дни получали внутримышечные (в/м) инъекции толперизона (1 мл 2 р/день) + п/о диклофенак (50 мг 3 р/день), в 6–14-й дни – п/о толперизон (150 мг 3 р/день) + п/о диклофенак (по необходимости). Во 2-й группе ($n = 124$; средний возраст $45,3 \pm 12,82$ лет) в 1–5-й дни – в/м инъекции плацебо (1 мл 2 р/день) + п/о диклофенак (50 мг 3 р/день), в 6–14-й дни – п/о плацебо 3 р/день + п/о диклофенак (по необходимости). Динамику состояния болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и изменению клинических проявлений, опроснику нарушения жизнедеятельности, для оценки НЯ толперизона проводилась ЭКГ в 12 отведений, лабораторные тесты. Анализ данных по безопасности не выявил статистически значимых различий между группами толперизона + НПВП и плацебо + НПВП. Серьезных НЯ зарегистрировано не было. В ходе лечения показана хорошая переносимость толперизона. Авторами сделан вывод [11], что комбинированная терапия толперизоном и НПВП более эффективна, чем применение монотерапии НПВП. Таким образом, в данном исследовании показаны эффективность и безопасность двухэтапной схемы назначения толперизона: в период острой боли – в/м инъекции, далее – п/о прием в сочетании с НПВП.

На основании результатов пострегистрационного исследования «ПАРУС» по оценке клинической эффективности (влиянию на гипертонус и спазм поперечнополосатой мускулатуры) и безопасности однократной в/м инъекции толперизона (100 мг) в миофасциальные триггерные точки (МФТТ) больным ($n = 50$, средний возраст $41,67 \pm 11,86$ лет) с МФБС [12] сделан вывод, что значительный аналгезирующий и релаксирующий эффекты проявляются к третьему дню от момента инъекции и сопровождаются значительным улучшением в состоянии здоровья, максимальный релаксирующий эффект терапии отмечен на 10-й день. Таким образом, авторы заключили [12], что толперизон при его одноразовом в/м введении, будучи центральным миорелаксантом, не вызывает сердечно-сосудистой реакции в виде артериальной гипертензии (АГ) и может быть рекомендован к широкому применению в амбулаторных условиях у пациентов неврологического профиля.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗНЫХ МИОРЕЛАКСАНТОВ ИЛИ МИОРЕЛАКСАНТОВ И НПВП

В рамках наблюдательной программы дана оценка эффективности лечения острого болевого синдрома в области шеи препаратами НПВП (мелоксикамом) в сравнении с миорелаксантами (толперизоном) в течение 14 дней [13]. В исследование вошли пациенты ($n = 37$) с диагнозом острой неспецифической боли в шее, которые были разделены на 2 группы. Первая группа ($n = 19$, средний возраст $33,67 \pm 12,29$ лет) получала толперизон

п/о по схеме: 1-й день – 150 мг/сут, 2-й – 300 мг/сут, с 3-го дня и до конца терапии – 450 мг/сут. Вторая группа ($n = 18$, средний возраст $34,31 \pm 7,2$ лет) получала мелоксикам 7,5 мг 2 р/день. К 14-му дню терапии в обеих группах отмечены снижение интенсивности болевого синдрома (по ВАШ) и улучшение функционального состояния (по индексу ограничения жизнедеятельности из-за боли), показатели не достигли статистически значимых различий между исследуемыми группами. Данный факт свидетельствует о сопоставимой эффективности толперизона с НПВП [13].

Проведено сравнительное исследование по оценке терапевтического отклика при лечении спастичности разными миорелаксантами: баклофеном и толперизоном [14]. В исследование были включены пациенты ($n = 150$) со спастичностью различного генеза: церебральным параличом, постинсультной или посттравматической травмой (спинного мозга). Первая группа ($n = 75$) получала баклофен, вторая ($n = 75$) – толперизон. Динамику состояния оценивали с использованием модифицированной шкалы Эшвортта для оценки повышенного мышечного тонуса, индекса Бартела. При оценке эффективности обе группы показали значительное улучшение мышечного тонуса, мышечной силы и функционального результата на 6-й неделе. На фоне приема баклофена выявлено большее количество НЯ, чем у толперизона. Отмечено, что улучшение показателей повседневной жизни на фоне приема толперизона выражено в большей степени, чем у баклофена; также толперизон лучше переносится пациентами по сравнению с баклофеном.

Проведено сравнительное плацебо-контролируемое исследование, в котором дана оценка степени влияния миорелаксантов центрального типа действия – толперизона и циклобензаприна – на концентрацию внимания и другие когнитивные функции при вождении транспортного средства [15]. В исследование вошли здоровые испытуемые ($n = 35$, средний возраст 35,4 лет), которые принимали толперизон (150 мг, 3 р/день), циклобензаприн (10 мг, 3 р/день) и плацебо (3 р/день). Каждый из исследуемых препаратов назначался утром, в полдень и перед сном на 1-й и 2-й дни, а на 3-й день только утром. Схема сценария вождения включала 100 км автодорожного маршрута, на котором испытуемым необходимо было поддерживать определенную скорость и строго выбранную полосу движения. У испытуемых оценивали различные параметры концентрации внимания при вождении: рассеянность внимания, время реакции и количество ошибок с помощью компьютерного теста подстановки цифр и символов (Cog Screen symbol digit coding test). Исследование показало, что группа испытуемых, принимавших толперизон, по результатам всех проводимых тестов (способности к вождению, когнитивных функций, психомоторных показателей) не имела статистически значимых различий с группой плацебо, в отличие от тех, кто принимал циклобензаприн. Частота НЯ была сопоставима в группах толперизона (36,4%) и плацебо (29%) и выше в группе циклобензаприна (45,4%).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОЛПЕРИЗОНА В ТЕРАПИИ МЫШЕЧНО-ТОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

В последние несколько лет был проведен ряд исследований по влиянию толперизона на проявления болевого синдрома в зависимости от дозировки и разной локализации боли. Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния толперизона на болевой синдром при БНЧС в зависимости от дозы (50, 100, 150, 200 мг) при его трехкратном приеме в течение 14 дней и на развитие НЯ, включая сонливость [16]. В исследовании приняли участие пациенты, получавшие толперизон ($n = 337$, средний возраст $43,6 \pm 12,19$ лет) в разных дозах (рандомизированы на 4 группы) и плацебо ($n = 78$, средний возраст $41,6 \pm 12,37$ лет). Средние показатели НЯ по группе толперизона в целом в сравнении с плацебо были сопоставимы: 18,1 против 14,1% соответственно. На фоне терапии на 14-й день уменьшение выраженности болевого синдрома по ВАШ в группе толперизона в зависимости от дозы (50, 100, 150 и 200 мг) 3 р/сут составило $-4,2, -4,0, -3,7, -4,4$ против $-3,5$ для плацебо. Сделан вывод [16], что толперизон в дозе 200 мг 3 р/день может рассматриваться как перспективное средство лечения острого мышечного спазма, не вызывая при этом сонливости.

Дана оценка влияния комплексной терапии (НПВП + витамины группы В) с назначением миорелаксанта и без него на проявления БНЧС у лиц молодого возраста (18–40 лет), занимающихся спортом [17]. В 1-й группе ($n = 30$) назначали толперизон в/м по 1 мл 2 р/день курсом 5 дней с последующим переходом на п/о прием (150 мг, 3 р/день), витаминный комплекс (B_1, B_6, B_{12}) в/м по 2 мл 1 р/день курсом 10 дней и мелоксикам по 15 мг/сут курсом до 10 дней. Во 2-й группе ($n = 30$) толперизон не назначался, а режим дозирования НПВП и витаминов сохранялся прежним. На фоне терапии в 1-й группе отмечены более выраженное уменьшение болезненности мышц при пальпации и регресс болевого синдрома (по ВАШ). Авторами сделан вывод, что толперизон может быть рекомендован в комплексной терапии БНЧС у лиц, систематически занимающихся спортом.

В наблюдательной программе оценивались эффективность и переносимость при сравнении оригинального толперизона и его российского дженерика [18]. Включены больные старше 18 лет с острой БНЧС или обострением хронической неспецифической БНЧС, разделенные на 2 группы. 1-я группа ($n = 70$) получала мелоксикам (7,5 мг 2 р/день) и в/м дженерик (1,0 мл 2 р/день); 2-я группа ($n = 70$) – мелоксикам (7,5 мг 2 р/день) и в/м оригинальный толперизон (1,0 мл 2 р/день). Миорелаксант назначался на 10 дней, мелоксикам – по требованию. В ходе исследования было выявлено, что российский дженерик по своей эффективности, переносимости, частоте и дозам приема, по степени выраженности аналгезирующего и миорелаксирующего воздействий

не имеет статистически значимых различий с оригинальным толперизоном.

В одном из исследований дана сравнительная оценка эффективности при лечении больных с цервикокраниальгияй ($n = 90$) НПВП (декскетопрофеном) и толперизоном, а также их комбинацией [19]. Больные рандомизированы на 3 группы. 1-я группа ($n = 30$, средний возраст 41,8 лет) получала только НПВП по схеме: в/м (2 мл, № 5), далее п/о (25 мг 3 р/день); 2-я группа ($n = 30$, средний возраст 46,2 лет) – НПВП (по схеме) + в/м толперизон (1,0 мл) 2 р/день 10 дней; 3-я группа ($n = 30$, средний возраст 43,8 лет) – только в/м толперизон (1,0 мл) 2 р/день 10 дней. На фоне терапии отмечено статистически значимое уменьшение интенсивности боли в шейном отделе позвоночника (в покое, при движении), головной боли и головокружения. Включение толперизона в схему терапии уменьшило сроки применения НПВП. По результатам исследования сделан вывод [19], что наибольшая клиническая эффективность в лечении больных цервикокраниальгияй достигнута при комплексном назначении ЛП (НПВП + толперизона).

Проведено исследование по оценке роли МФБС в поддержании проявлений болевого синдрома у больных ($n = 121$, средний возраст $42,1 \pm 10,48$ лет) с хронической неспецифической БНЧС различного генеза (фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение и др.) [20]. С этой целью больным назначалась комплексная терапия НПВП (ацеклофенаком, 200 мг/с) с толперизоном (450 мг/с) и немедикаментозными методами лечения. Дополнительно проводилось выявление МФТТ с помощью УЗИ с последующим локальным введением анестетика. Сделан вывод о том, что лечение МФБС как причины хронической неспецифической БНЧС должно быть направлено на купирование боли (НПВП в комбинации с миорелаксантом) и последующую двигательную реабилитацию пациентов (кинезио-, эрготерапия) [20].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МИОРЕЛАКСАНТОМ, НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В

Проведен анализ молекулярных механизмов синергизма миорелаксанта (толперизона), НПВП (мелоксикама) и витаминов группы В (B_1, B_6, B_{12}) в составе комплексной фармакотерапии боли [21]. Такая тройственная схема «толперизон + мелоксикам + витамины B_1, B_6, B_{12} » обладает рядом преимуществ: 1) отсутствием зависимости, 2) оказанием противовоспалительного действия, 3) обладанием нейропротекторным и ремиелинизирующим эффектами, 4) устранением гипертонуса мышц. Такая комбинированная терапия может использоваться у пациентов различных возрастных групп с коморбидными соматическими заболеваниями и не требует увеличения доз НПВП, что существенно снижает риск развития НЯ [21].

Проведен сравнительный анализ эффективности и переносимости различных комбинаций отечественных

дженериков мелоксикама, толперизона и витаминов группы В в лечении больных ($n = 90$) с острой БНЧС [22]. В зависимости от схемы терапии методом рандомизации больных разделили на 3 группы. 1-я группа ($n = 30$, средний возраст 46,7 лет) получала комплексную терапию: в/м мелоксикам (1,5 мл 1 р/день № 5) с переходом на п/о прием (15 мг 1 р/сут), в/м толперизон (1,0 мл 2 р/день № 5) с переходом на п/о прием (150 мг 3 р/день) и в/м витаминов группы В (2,0 мл № 10); 2-я группа ($n = 30$, средний возраст 51,8 лет) принимала НПВП и миорелаксант по той же схеме, 3-я группа ($n = 30$, средний возраст 46,9 лет) – НПВП и витамины группы В. Снижение боли на 50% позволило отменить НПВП в 1-й группе у 90,0% пациентов, во 2-й – 53,3%, в 3-й – 13,3%. Оценка переносимости курса терапии проводилась на основании колебаний артериального давления (АД), которые были незначительными и носили временный характер. Выявленные НЯ (головная боль, сонливость, головокружение, сухость во рту) были выражены слабо и имели преходящий характер, и на завершающем этапе терапии НЯ выявлено не было. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что включение в схему терапии толперизона снижает риск рецидива и хронизации боли, уменьшает риск развития НЯ вследствие приема НПВП [22].

Поскольку скелетно-мышечная боль часто сопровождается воспалением, то миорелаксанты целесообразно применять в сочетании с НПВП. Проведенный хемореактивный анализ комбинированной терапии – миорелаксанта (толперизона) и НПВП (мелоксикама) – в лечении скелетно-мышечной боли позволяет уменьшить боль и спазм, вызванные патологическим повышением тонуса поперечнолосатой мускулатуры [23]. Адекватный подбор комбинаций миорелаксантов и НПВП у пациентов с гипертонусом мышц позволяет повысить эффективность и безопасность лечения. Результаты дифференциального хемореактомного анализа эффектов миорелаксанта (толперизона) и НПВП, позволяют утверждать, что перспективными являются комбинации, которые характеризуются наибольшим противовоспалительным, антитромботическим и противоопухолевым эффектами [23].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЛПЕРИЗОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

В ряде проведенных исследований показана эффективность применения толперизона у больных с остеоартритом (ОА) тазобедренного и голеностопного суставов [24, 25]. Эффективность общепринятой схемы консервативной терапии начальной стадии коксартроза (НПВП + хондропротектор (ХП)) сравнили с модифицированной схемой (НПВП + ХП + миорелаксант) [24]. В исследовании приняли участие пациенты старшего возраста (55–64 года), разделенные на группы: 1-я ($n = 36$) получала п/о ацеклофенак (200 мг/сут) и двукратную внутрисуставную (в/с) инъекцию ХП; 2-я группа ($n = 32$) – дополнительно толперизон (150 мг/сут). Во 2-й группе (+ толперизон) отмечен

статистически значимый прирост амплитуды сгибания, разгибания и ротации бедра, нежели в группе сравнения, а также значения индекса боли по ВАШ более чем на 20 мм. К концу наблюдения получена статистически значимая положительная динамика (амплитуда движений бедра и выраженность болевого синдрома). Сделан вывод [24], что добавление в схему комплексной терапии п/о толперизона (150 мг/сут) позволяет добиться более раннего клинического эффекта, подавляющего прогрессирование заболевания.

Проведено исследование с использованием схожей терапевтической схемы лечения больных с ОА голеностопного сустава I–II стадии [25]. Воведшие в исследование пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 32$) получала п/о терапию НПВП (ацеклофенак, 200 мг/сут), п/о толперизон (150 мг/сут) курсом 14 дней и п/о ХП курсом 4 мес.; 2-я группа ($n = 31$) – п/о НПВП (диклофенак, 150 мг/сут) и в/с глюкокортикоиды (ГКС) (триамцинолон). Комбинированная терапия (НПВП + толперизон + ХП) в лечении ОА голеностопного сустава позволяет добиться более выраженного клинического эффекта (изменение амплитуды движения стопы: сгибание, разгибание, пронация, супинация) по сравнению со схемой НПВП в комбинации с в/с введением ГКС. При ультразвуковом исследовании в обеих группах было выявлено статистически значимое уменьшение признаков синовита, более выраженное в 1-й группе. В ходе исследования НЯ не выявлены. Авторы заключили [25], что предложенная схема терапии (НПВП + толперизон + ХП) рекомендуется для лечения больных с ОА голеностопных суставов, что позволяет добиться более выраженного клинического эффекта.

ПРОЧИЕ ЭФФЕКТЫ ТОЛПЕРИЗОНА

В проведенном скрининговом исследовании больных ($n = 36$) с болями в нижних конечностях на фоне нарушенной периферической гемодинамики вследствие атеросклероза было показано, что толперизон выступает в роли периферического вазодилататора. Полученный факт позволяет проводить эффективную терапию ранней стадии поражения периферических сосудов нижних конечностей [26].

Имеются сообщения о положительном влиянии на болевой синдром в терапии пациентов с люмбоши-алгией ($n = 22$) и люмбалгией ($n = 28$) при назначении схемы лечения НПВП + толперизона (150–300 мг/сут) + лечебно-физкультурного комплекса [27]. Курс лечения 2–4 нед. Динамику состояния выраженности болевого синдрома оценивали по ВАШ, ограничение жизнедеятельности – по шкале Роланда – Морриса. НЯ не наблюдались. В конце лечения отсутствие / существенное снижение боли до 1–4 баллов по ВАШ отмечено в 100% случаев, отсутствие утраты активности или ее легкая утрата – в 82% (тогда как в начале лечения незначительная утрата активности составляла 12%, умеренная – 48%, существенная – 40%). Все работающие пациенты смогли продолжить свою профессиональную деятельность.

Результаты наблюдения продемонстрировали эффективность и безопасность данной схемы лечения острой ломбагии и люмбошиалигии.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ТОЛПЕРИЗОНА

Сегодня на российском рынке широкое распространение получил ЛП толперизона – Толизор (инъекционная и пероральная формы (капсулы))¹, обладающий всеми основными характеристиками и свойствами оригинального толперизона. Используется двухэтапная схема терапии Толизора: на 1-м этапе Толизор назначается в/м по 1,0 мл 2 р/день в течение 5 дней, на 2-м – п/о по 150 мг 3 р/день. Основным преимуществом отечественного Толизора перед оригинальным толперизоном является его финансовая доступность при сохранении всех основных достоинств оригинального миорелаксанта.

¹ ОЗОН фармацевтика. Толизор – инструкция по применению, показания, дозы. Режим доступа: https://ozonpharm.ru/catalog/tolizor/?sphrase_id=108859; Государственный реестр лекарственных средств. Толизор. Регистрационный номер Л7-003217 от 23.09.2015. Режим доступа: https://grls.rosmiandrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d965695-2489-42be-8268-c1b77cf872ab&t=.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Толперизон является миорелаксантом центрального типа действия, который широко применяется в клинической практике для лечения пациентов с острой и хронической БНЧС, воспалительными и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, в терапии МФБС.

Толперизон назначается преимущественно в комплексной терапии, но также в качестве монотерапии. При лечении болевых синдромов и ОА различной локализации на сегодня рекомендуется оптимальный режим дозирования толперизона п/о (150–300 мг/сут) курсом 14 дней или по двухэтапной схеме назначения (в/м 1,0 мл 2 р/день № 5, далее п/о 150 мг 3 р/день); при МФБС – однократная в/м инъекция. В клинической практике используется комплексная терапия БНЧС миорелаксантом + НПВП. 

Поступила / Received 04.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2021
Принята в печать / Accepted 29.05.2021

Список литературы

- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- 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(S2):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S7-7-16>.
- Brune K, Patrignani P. New Insights into the Use of Currently Available Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–118. <http://doi.org/10.2147/JPR.S75160>.
- Martos V, Hofer K.E., Rauber-Lüthy C., Schenk-Jaeger K.M., Kupferschmidt H., Ceschiet A. Acute Toxicity Profile of Tolperisone in Overdose: Observational Poison Centre-Based Study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(5):470–476. <http://doi.org/10.3109/15563650.2015.1022896>.
- Tekes K. Basic Aspects of the Pharmacodynamics of Tolperisone, A Widely Applicable Centrally Acting Muscle Relaxant. *Open Med Chem J*. 2014;8:17–22. <http://doi.org/10.2174/1874104501408010017>.
- Сокорем А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В., Даниленко О.А., Баранцевич Е.Р., Лебедева А.В. и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):104–109. <http://doi.org/10.17116/jnevro2015115112104-109>.
- Каплунов О.А., Каплунов К.О. Применение толперизона в практике травматолога-ортопеда. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):73–76. <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-73-76>.
- Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Миофасциальный болевой синдром: актуальные аспекты лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Терапия*. 2017;7(17):25–31. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35691>.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Зиновьева О.Е., Голубев В.Л. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):137–142. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-137-142>.
- Чиба Л., Жусупова А.С., Лихачев С.А., Парфенов В.А., Чурюканов М.В., Гехт А.Б. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):100–113. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118121100>.
- Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б., Макаров Н.С., Пизова Н.В., Соков Е.Л. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69–78. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171169-78>.
- Девликамова Ф.И. Результаты пострегистрационного исследования «ПАРУС» по оценке эффективности и безопасности препарата Мидокалм-Рихтер в локальной инъекционной терапии миофасциальной триггерной зоны. *Терапевтический архив*. 2018;90(6):81–88. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890681-88>.
- Скоробагатых К.В., Азимова Ю.Э. Сравнительная эффективность толперизона и мелоксикама при лечении острой неспецифической боли в шейном отделе позвоночника. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):37–41. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-37-41>.
- Agarwal S., Patel T., Shah N., Patel B.M. Comparative Study of Therapeutic Response to Baclofen vs Tolperisone in Spasticity. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:628–635. <http://doi.org/10.1016/j.bioph.2017.01.005>.
- Caron J., Kaye R., Wessel T., Halseth A., Kay G. An Assessment of the Centrally Acting Muscle Relaxant Tolperisone on Driving Ability and Cognitive Effects Compared to Placebo and Cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(4):774–782. <http://doi.org/10.1111/jcpt.13165>.
- Nalamachu S., Pergolizzi J., Kaye R. Tolperisone for the Treatment of Acute Muscle Spasm of the Back: Results from the Dose-Ranging Phase 2 STAR STUDY (NCT03802565). *J Pain Res*. 2020;13:3059–3069. <http://doi.org/10.2147/JPR.S278857>.
- Гутянский О.Г., Зарубин А.Н. Применение толперизона в комплексной терапии мышечно-тонического синдрома у людей с высоким уровнем физической активности. *Медицинский совет*. 2020;(21):49–58. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-49-58>.
- Дадашева М.Н., Агафонов Б.В., Шевцовская Н.Н. Оценка эффективности и переносимости препарата Калмирекс в лечении больных с неспецифической скелетно-мышечной болью (мышечно-тоническим синдромом). *Лечебное дело*. 2017;(4):42–49. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2017_42.pdf.
- Дадашева М.Н., Разилова А.В., Горенков Р.В., Круглов В.А. Оценка эффективности влияния отечественного толперизона на показатели гемодинамики у пациентов с болевым синдромом различной локализации. *Нервные болезни*. 2019;(1):17–22. <http://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12080>.
- Рожков Д.О., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н., Вихлянцев И.М., Михайлова Г.З., Пеньков Н.В. и др. Миофасциальный болевой синдром у пациентов с хронической неспецифической болью в спине: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):57–63. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-57-63>.

21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Майорова Л.А., Семенов В.А. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет*. 2020;(8):54–64. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-54-64>.
22. Дадашева М.Н., Горенков Р.В., Золотовская И.А., Дадашева К.Н. Оценка клинической эффективности и переносимости комплексной терапии пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):47–52. <http://doi.org/10.17116/jneuro202012009147>.
23. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаковская Л.В., Семенов В.А. Хемореактальный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):72–80. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
24. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Опыт применения толперизона в комплексной консервативной терапии остеоартроза тазобедренного сустава. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(11):51–55. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20171151-55>.
25. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Исследование эффективности комплексной консервативной терапии при остеоартрозе голеностопного сустава в амбулаторной практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(2):39–43. <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-39-43>.
26. Дадашева М.Н., Нуруллина Г.И., Горенков Р.В. Цервикокраниальная гиперемия: обоснование и оценка клинической эффективности терапии российскими генериками дексбоксилфена и толперизона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):94–99. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-94-99>.
27. Парфенов В.А., Антоненко Л.М., Лебедева Н.В. Ведение пациентов с острой ломбалигии и ломбобишиалигии в амбулаторной практике. *Медицинский совет*. 2016;(8):38–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-38-43>.

References

1. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute Nonspecific (Musculoskeletal) Low Back Pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
2. 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, neyropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16>.
3. Brune K., Patrignani P. New Insights into the Use of Currently Available Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–118. <http://doi.org/10.2147/JPR.S75160>.
4. Martos V., Hofer K.E., Rauber-Lüthy C., Schenk-Jaeger K.M., Kupferschmidt H., Ceschiert A. Acute Toxicity Profile of Tolperisone in Overdose: Observational Poison Centre-Based Study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(5):470–476. <http://doi.org/10.3109/15563650.2015.1022896>.
5. Tekes K. Basic Aspects of the Pharmacodynamics of Tolperisone, a Widely Applicable Centrally Acting Muscle Relaxant. *Open Med Chem J*. 2014;8:17–22. <http://doi.org/10.2174/1874104501408010017>.
6. Skoromets A.A., Gekht A.B., Galanov D.V., Danilenko O.A., Barantsevich E.R., Lebedeva A.V. et al. Results of the International Pharmaco-Epidemiological Observational Project on the use of Myodocalm for the Treatment of Pain Syndromes Accompanied by Muscle Spasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(12):104–109. (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/jneuro2015115112104-109>.
7. Kaplunov O.A., Kaplunov K.O. Tolperisone in Orthopedics and Traumatology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):73–76. (In Russ.) <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-73-76>.
8. Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Myofascial Pulmonary Syndrome: Topical Aspects of Treatment at the Phase of Primary Health Care. *Terapiya = Therapy*. 2017;7(17):25–31. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35691>.
9. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Zinov'yeva O.E., Golubev V.L. Tolperisone in the Treatment of Acute and Chronic Nonspecific Back Pain. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-137-142>.
10. Csiba L., Zhussupova A.S., Likhachev S.A., Parfenov V.A., Churyukanov M.V., Guekht A.B. A Systematic Review of Using Myorelaxants in Treatment of Low Back Pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12):100–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2018118121100>.
11. Kukushkin M.L., Brylev L.V., Laskov V.B., Makarov N.S., Pizova N.V., Sokov E.L. et al. Results of a Randomized Double Blind Parallel Study on the Efficacy and Safety of Tolperisone in Patients with Acute Nonspecific Low Back Pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):69–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro20171171169-78>.
12. Devlikamova F.I. Results of the Post-Registration Clinical Study "PARUS" on efficiency and Safety Assessment of Myodocalm-Richter for Local Injection Therapy of a Myofascial Trigger Zone. *Terapeuticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(6):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890681-88>.
13. Skorobogatykh K.V., Azimova Yu.E. Efficacy of Tolperisone versus Meloxicam in the Treatment of Nonspecific Acute Neck Pain. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):37–41. (In Russ.) <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-37-41>.
14. Agarwal S., Patel T., Shah N., Patel B.M. Comparative Study of Therapeutic Response to Baclofen vs Tolperisone in Spasticity. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:628–635. <http://doi.org/10.1016/j.bioph.2017.01.005>.
15. Caron J., Kaye R., Wessel T., Halseth A., Kay G. An Assessment of the Centrally Acting Muscle Relaxant Tolperisone on Driving Ability and Cognitive Effects Compared to Placebo and Cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(4):774–782. <http://doi.org/10.1111/jcpt.13165>.
16. Nalamachu S., Pergolizzi J., Kaye R. Tolperisone for the Treatment of Acute Muscle Spasm of the Back: Results from the Dose-Ranging Phase 2 STAR STUDY (NCT03802565). *J Pain Res*. 2020;13:3059–3069. <http://doi.org/10.2147/JPR.S278857>.
17. Gutyan'skiy O.G., Zarubin A.N. Tolperisone in the Combination Treatment of Muscular Tonic Syndrome in Individuals with a High Level of Physical Activity. *Meditiinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):49–58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-49-58>.
18. Dadasheva M.N., Agafonov B.V., Shevtsova N.N. The Assessment of Efficacy and Tolerability of Calmirex in Patients with Nonspecific Musculoskeletal Pain (Muscular Tonic Syndrome). *Lechebnoe delo = Medical Business*. 2017;(4):42–49. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/l_d_4_2017_42.pdf.
19. Dadasheva M.N., Razilova A.V., Gorenkov R.V., Kruglov V.A. Assessment of the Efficacy of Influence of Generic Tolperisone on Hemodynamics in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2019;(1):17–22. (In Russ.) <http://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12080>.
20. Rozhkov D.O., Zinov'yeva O.E., Barinov A.N., Vikhlyantsev I.M., Mikhailova G.Z., Penkov N.V. et al. Myofascial Pain Syndrome in Female Patients with Chronic Nonspecific Back Pain: Diagnosis and Treatment. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):57–63. (In Russ.) <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-57-63>.
21. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., Maiorova L.A., Semenov V.A. On the Mechanisms of the Synergistic Action of Tolperisone, Meloxicam and B Vitamins in the Treatment of Peripheral Pain Syndromes. *Meditiinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):54–64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-54-64>.
22. Dadasheva M.N., Gorenkov R.V., Zolotovskaya I.A., Dadasheva K.N. The Assessment of the Clinical Efficacy and Tolerability of Complex Treatment of Patients with Acute Low-Back Pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(9):47–52. (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/jneuro202012009147>.
23. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A. Chemoreactome Analysis of Tolperisone, Tizanidine, and Baclofen Molecules: Anticholinergic, Antispasmodic, and Analgesic Mechanisms of Action. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):72–80. (In Russ.) <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
24. Kaplunov O.A., Kaplunov K.O., Nekrasov E.Yu. The Experience of the Using Tolperisone in a Complex Conservative Therapy of an Osteoarthritis of a Hip Joint. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(11):51–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20171151-55>.

25. Kaplunov O.A., Kaplunov K.O., Nekrasov E.Yu. Efficacy of Combination Drug Treatment in Patients with Osteoarthritis of Ankle Joint. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(2):39–43. (In Russ.) <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-39-43>.
26. Dadasheva M.N., Nurullina G.I., Gorenkov R.V. Cervicocranialgia: Rationale for and Evaluation of the Clinical Efficiency of Therapy with the Russian Generics of Dexketoprofen and Tolperisone. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):94–99. (In Russ.) <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-94-99>.
27. Parfenov V.A., Antonenko L.M., Lebedeva N.V. Management of Patients with Acute Lumbodynia and Lumbar Ischialgia in Outpatient Settings. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(8):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-38-43>.

Информация об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., профессор, кафедра организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманный пер., д. 8, стр. 2; shavlovskaya@1msmu.ru

Бокова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ire08@mail.ru

Шавловский Никита Игоревич, студент 5-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mr.lliyt@mail.ru

Юхновская Юлия Дмитриевна, студентка 5-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; yukhyuliya@yandex.ru

Information about the authors:

Olga A. Shavlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Organization of Medical Rehabilitation and Sanatorium Treatment, International University of Restorative Medicine; 8, Bldg. 2, Furmannyi Lane, Moscow, 105062, Russia; shavlovskaya@1msmu.ru

Irina A. Bokova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Associate Professor of the Department of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ire08@mail.ru

Nikita I. Shavlovskiy, 5th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mr.lliyt@mail.ru

Yulia D. Yukhnovskaya, 5th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; yukhyuliya@yandex.ru

Диагноз и лечение острой поясничной боли

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

В.С. Прокопович, ORCID: 0000-0002-9372-3018, prokopovichvlad@yandex.ru

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

Резюме

Поясничная боль (ПБ) – одна из наиболее частых причин обращения к врачу и временной инвалидности. ПБ наиболее часто вызвана скелетно-мышечной (неспецифической) патологией, реже – дисковенной радикулопатией, поясничным стенозом или специфической патологией. Диагноз острой (до 4 нед.) скелетно-мышечной боли и дисковенной радикулопатии основывается на клинических проявлениях и исключении специфической патологии, при этом нейровизуализация не требуется, если нет симптомов опасного заболевания. Проведение рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии у пациентов со скелетно-мышечной ПБ не улучшает прогноз заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличиваются стоимость обследования, обеспокоенность пациента и частота хирургических вмешательств. Пациент с острой неспецифической ПБ или дисковенной радикулопатией должен быть информирован о доброкачественном характере заболевания, благоприятном прогнозе, целесообразности сохранять физическую и социальную активность, избегать постельного режима. Лечебная гимнастика не рекомендуется при острой ПБ, однако при уменьшении боли целесообразно ее постепенное присоединение, обучение пациента избегать чрезмерных статических и физических нагрузок для профилактики повторов и хронического течения болезни. Для облегчения боли можно использовать нестероидные противовоспалительные средства в минимально эффективных дозах и коротким курсом, миорелаксанты. Обсуждается использование витаминов группы В как дополнительных анальгетиков при острой ПБ, анализируются результаты собственных исследований по лечению пациентов с острой болью в спине и дисковенной пояснично-крестцовой радикулопатией. Отмечается, что пациенты с острой ПБ относительно редко информируются врачами о ее благоприятном прогнозе, возможности естественного регресса грыжи диска и неврологических симптомов при дисковой ПБ и радикулопатии.

Ключевые слова: острая неспецифическая поясничная боль, острая скелетно-мышечная поясничная боль, дисковая пояснично-крестцовая радикулопатия, нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты, витамины группы В

Для цитирования: Парфенов В.А., Прокопович В.С. Диагноз и лечение острой поясничной боли. *Медицинский совет*. 2021;(10):60–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-60-65>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and treatment of acute lumbar pain

Владимир А. Парфенов[✉], ORCID: 0000-0002-1992-7960, vladimirparfenov@mail.ru

Владислав С. Прокопович, ORCID: 0000-0002-9372-3018, prokopovichvlad@yandex.ru

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

Abstract

Lumbar pain (LP) is one of the most frequent causes of appeal to a doctor and temporary disability. LP is most often caused by the musculoskeletal (non-specific) pathologies, less often discogenic radiculopathy, lumbar stenosis or specific pathology. The diagnosis of acute (up to 4 weeks) of skeletal muscle pain and discogenic radiculopathy is based on clinical manifestations and the exclusion of specific pathology, and neuroimaging is not required if there are no symptoms of a dangerous disease. Conducting X-ray, computed tomography or magnetic resonance tomography in patients with skeletal-muscular LP does not improve the prognosis of the disease, does not affect the development of complications and chronizing the process, and the cost of the examination, the patient's concern and the frequency of surgical interventions are unreasonably increasing. A patient with acute nonspecific LP or discogenic radiculopathy should be informed about the benign nature of the disease, a favorable forecast, expediency to maintain physical and social activity, avoid bed regime. Therapeutic gymnastics is not recommended for acute LP, but it is joined by reducing pain, it is advisable to teach the patient to avoid excessive static and physical exertion for the prevention of relapses and chronic. To facilitate pain, unnecessary anti-inflammatory drugs can be used in minimally effective doses and a short course, muscle relaxants. The use of group vitamins in both additional analgesics during acute LP is discussed, the results of their own studies on the treatment of patients with acute pain in the back and discogenic lumbosacral radiculopathy are analyzed. It is noted, that patients with acute LP are relatively rarely informed by doctors about its favorable forecast, the possibilities of the natural regression of the hernia of the disk and neurological symptoms at discogenic LP and radiculopathy.

Keywords: acute nonspecific lumbar pain; acute musculoskeletal lumbar pain, discogenic lumbosacral radiculopathy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, group vitamins

For citation: Parfenov V.A., Prokopovich V.S. Diagnosis and treatment of acute lumbar pain. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-60-65>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине – одна из наиболее частых причин обращения к врачу, при этом преобладают случаи острой (до 4 нед.) поясничной боли (ПБ) [1, 2]. Примерно 6–9% населения в течение года консультируется по поводу ПБ; большинство людей (80% и более) испытывали хотя бы один эпизод ПБ в течение жизни [3]. ПБ занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [4].

Чаще всего ПБ (90–95%) имеет скелетно-мышечное (неспецифическое) происхождение ПБ [1, 2]. В качестве наиболее значимых анатомических источников скелетно-мышечной боли в спине выделяют межпозвоночный диск, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы, мышцы спины и связки [1]. Нередко имеется несколько возможных анатомических причин боли, поэтому не удается установить наверняка ее источник; более того, не доказано, что точное его определение изменит лечение, улучшит течение и исход заболевания [5]. Поясничный остеохондроз представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, наблюдается в разной степени у всех людей, существенно нарастаая с возрастом, и представляет фон, на котором развивается скелетно-мышечная ПБ.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

У пациентов, обратившихся за консультацией к врачу по поводу острой ПБ, сравнительно редко (примерно в 1–2% случаев) выявляются специфические заболевания, однако их исключение составляет основу диагностики [2]. Среди специфических причин боли в спине компрессионные переломы тел позвонков обнаруживаются в 1% случаев, злокачественные новообразования – в 0,5–0,7%, инфекционные поражения и синдром поражения корешков конского хвоста – еще реже [2].

Таблица. Некоторые симптомы опасности, их возможные причины и врачебная тактика при острой поясничной боли
Table. Several hazard symptoms, their possible causes, and physician tactics in acute low back pain

Симптомы опасности	Возможные причины боли	Врачебная тактика
Недавняя травма спины, прием кортикоидов	Компрессионный перелом позвоночника	Рентгенография, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника, денситометрия
Злокачественное новообразование в анамнезе; необъяснимая потеря массы тела; появление или усиление боли в покое, в ночное время	Злокачественное новообразование	Рентгенография, КТ или МРТ позвоночника, в части случаев – сцинтиграфия позвоночника, консультация онколога
Лихорадка, недавно перенесенное инфекционное заболевание	Инфекционное поражение позвонков или дисков	КТ или МРТ позвоночника
Тазовые расстройства, парезы конечностей, анестезия промежности	Синдром поражения корешков конского хвоста	КТ или МРТ позвоночника, консультация невролога, нейрохирурга
Наличие пульсирующего образования в брюшной полости	Аневризма брюшного отдела аорты	Ультразвуковое исследование, консультация хирурга

Специфические заболевания предполагаются при наличии симптомов опасности (красных флагов) и требуют неотложных дополнительных обследований (табл.).

ДИАГНОЗ И ПРОГНОЗ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОЯСНИЧНОЙ БОЛИ

Диагноз острой скелетно-мышечной ПБ основывается на жалобах пациента, данных анамнеза, соматического и неврологического обследований, исключающих специфическую патологию, дисковенную радикулопатию и поясничный стеноз [2, 5–9]. Для пациентов молодого и среднего возраста (18–50 лет), у которых нет признаков опасного заболевания (красных флагов) и имеется типичная клиническая картина неспецифической ПБ, не требуются дополнительные методы обследования в первые 4 нед. заболевания [2, 5–9]. Проведение рентгенографии, КТ или МРТ у пациентов со скелетно-мышечной ПБ не улучшает прогноз заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличиваются стоимость обследования, обеспокоенность пациента и частота хирургических вмешательств [10].

В большинстве случаев острая скелетно-мышечная ПБ имеет благоприятный прогноз и полностью регрессирует в течение нескольких недель (в 90% случаев – до 6 нед.) [11].

ДИАГНОЗ И ПРОГНОЗ ДИСКОГЕННОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ РАДИКУЛОПАТИИ

Диагноз дисковенной пояснично-крестцовой радикулопатии основывается на выявлении парезов и сегментарно-корешковых расстройств чувствительности, симптомов натяжения (прямой и перекрестный симптомы Ласега) и исключении других специфических причин радикулопатии: перелома, опухоли, инфекции [1, 2, 12]. МРТ – наиболее информативный неинвазивный метод диагностики грыжи межпозвоночного диска. Большинство грыж возникают на уровне L4–L5

и L5–S1, поэтому основную часть случаев (90–95%) составляют радикулопатии L5 и S1 [1, 2, 12]. Для поражения пятого поясничного корешка характерны боль по задней поверхности бедра и передненаружной поверхности голени, внутреннему краю стопы, утрата чувствительности по наружной поверхности голени и в большом пальце, при вовлечении двигательной части корешка – слабость разгибания стопы и большого пальца. Для поражения первого крестцового корешка характерны боль по задней поверхности бедра, задненаружной поверхности голени, наружному краю стопы, утрата чувствительности по наружной поверхности голени и в IV–V пальцах стопы, утрата ахиллова рефлекса, при вовлечении двигательной части корешка – слабость сгибания стопы и пальцев.

В редких неясных случаях могут быть использованы методы игольчатой электромиографии и электронейромиографии, которые позволяют подтвердить поражения спинномозгового корешка (или корешков) и исключить поражение периферических нервов.

Течение пояснично-крестцовой дисковой радикулопатии является благоприятным: в большинстве случаев улучшение состояния отмечается в течение 6–8 нед., однако у 15–40% пациентов остается значительная боль или возникают частые повторные обострения, поэтому в таких ситуациях обсуждается хирургическое лечение [1]. В регрессе боли и других проявлений имеет значение не только уменьшение размеров грыжи диска, которое возможно в течение нескольких месяцев, но и уменьшение воспаления, возникающее в течение нескольких недель и опережающее уменьшение размеров грыжи [13].

ЛЕЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОЯСНИЧНОЙ БОЛИ

Нелекарственные методы ведения пациентов играют ведущую роль при острой неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ [2, 5–9]. Информирование пациента о причинах острой неспецифической ПБ и ее благоприятном прогнозе, сохранение активности и отказ от постельного режима составляют основу нелекарственной терапии [2, 5–9]. В случае дисковой природы ПБ следует информировать пациента о возможности естественного регресса грыжи диска [14].

Постельный режим ухудшает основные показатели течения заболевания: длительность сохранения боли, время возвращения к прежней физической активности [15]. Если пациент вследствие интенсивной боли вынужден лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 2 дней, более длительный постельный режим ухудшает течение заболевания [7]. Целесообразно разъяснить пациенту, что он может соблюдать недлительный постельный режим при интенсивной боли, но это – способ уменьшить боль, а не метод лечения.

Лечебная гимнастика не имеет убедительных доказательств эффективности при острой ПБ, однако при уменьшении боли целесообразны ее постепенное присоедине-

ние, обучение пациента избегать чрезмерных статических и физических нагрузок [16, 17]. Лечебная гимнастика составляет основу профилактики болей в спине [18].

Вытяжение, иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапевтического лечения, ношение специальных поясов и корсетов, ортопедических стелек и обуви не имеют убедительных доказательств эффективности при острой скелетно-мышечной ПБ [5–9, 16, 17].

В качестве обезболивающих средств при острой неспецифической ПБ наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [5–9, 16, 17]. В настоящее время не установлено достоверного преимущества какого-либо одного НПВС перед другими в отношении облегчения неспецифической ПБ [19]. НПВС рекомендуются (при отсутствии противопоказаний) в минимальной эффективной дозе и на короткий срок с учетом возможных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, при показаниях назначаются гастропротективные препараты [19].

Миорелаксанты широко используются в дополнение к НПВС при острой скелетно-мышечной ПБ [20]. Добавление миорелаксанта к НПВС может усиливать противоболевое действие, уменьшать длительность приема НПВС и ускорять полное функциональное восстановление [21, 22].

Комплекс высокодозных витаминов группы В (пиридоксина + тиамина (бенфотиамина) + цианокобаламина ± лидокаина) применяется в комбинации с НПВС для лечения скелетно-мышечной ПБ. В плацебо-контролируемом исследовании DOLOR показано, что комбинация диклофенака (по 50 мг 2 р/день) с витаминами группы В (50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина и 1 мг цианокобаламина 2 р/день) более эффективна в уменьшении боли, чем монотерапия НПВС [23]. В недавно опубликованном метаанализе пяти рандомизированных клинических исследований оценивалась эффективность комбинированного применения витаминов группы В и диклофенака при боли в нижней части спины у 1 207 пациентов, при этом отмечено преимущество комбинации НПВС и витаминов группы В перед приемом только НПВС [24]. Использование витаминов группы В как дополнительных анальгетиков усиливает обезболивающий эффект НПВС, сокращает длительность их приема и вследствие этого риск развития побочных эффектов при использовании НПВС.

В нашей стране в качестве витаминов группы В при болях в спине наиболее часто используется Мильгамма в форме раствора (в одной ампуле (2 мл) содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, 20 мг лидокаина) или таблеток (Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина). Лечение обычно начинают с 2 мл в течение 5–10 дней, затем переходят на прием препарата внутрь (Мильгамма композитум) по 1 таблетке 1–3 р/день в течение 4 нед.

Собственный опыт лечения 210 пациентов с болями в спине (средний возраст – 48 лет) показал высокую

эффективность ведения пациентов с острой болью в спине на фоне информирования (образовательной беседы), персонализированного подхода (лечения сочетанных заболеваний и состояний, рекомендаций по соответствующей двигательной активности), применения НПВС, миорелаксантов и Мильгаммы в качестве дополнительного анальгетика [25]. К сожалению, анализ ведения пациентов, которые ранее получали лечение в других лечебных учреждениях, показывает, что информирование, рекомендации по физической активности и персонализированный подход редко используются в повседневной клинической практике.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСКОГЕННОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ РАДИКУЛОПАТИИ

Большинство случаев дискогенной радикулопатии проходят спонтанно или на фоне консервативного лечения, поэтому пациентам следует разъяснить, что возможно естественное (без хирургического вмешательства) выздоровление, которое наблюдается у многих пациентов в течение 4–8 нед. [1, 8, 12, 17].

Рекомендуется оптимальное ограничение (но не полное прекращение) физической активности, более внимательное и медленное, чем обычно, выполнение движений, осторожность при подъеме тяжестей и выполнении скручивающих движений. Целесообразно возвращение к работе еще до полного регресса боли, однако условия труда следует адаптировать под особенности состояния пациентов [1, 8].

Для уменьшения боли используют преимущественно НПВС, при сопутствующих скелетно-мышечных причинах боли можно применять миорелаксанты (тизанидин, толперизон или бензодиазепины (диазепам)), в качестве дополнительных анальгетиков – комплекс витаминов группы В (Мильгамма) [12]. С учетом невропатического характера боли возможно применение противоэпилептических средств: прегабалина, габапентина, топирамата.

При сохранении выраженного болевого синдрома и инвалидизации более 1–2 нед. могут быть эффективны эпидуральные инъекции кортикоидов и анестетиков, которые следует проводить под рентгеновским или ультразвуковым контролем [12, 17]. Используются трансфораминальный, интерламинарный или каудальный доступы: при интерламинарном введении используется меньшее количество препарата, при этом риск повреждения твердой мозговой оболочки ниже; трансфораминальный путь позволяет доставить лекарство непосредственно к поврежденному нервному корешку, но он связан с риском его травмирования. Важно отметить, что полный регресс симптомов и улучшение состояния могут быть связаны с обратным развитием грыжи диска. Примерно в 2/3 случаев грыжи дисков в течение года существенно (более чем на половину) уменьшаются [13, 14].

Экстренное хирургическое лечение проводится относительно редко, когда имеется синдром компрессии корешков конского хвоста, обычно вызываемый большой

грыжей межпозвоночного диска [1, 8, 12, 17]. Плановое хирургическое лечение обычно проводится не ранее чем через 1 мес. после консервативного лечения без эффекта, а также при нарастании неврологических (двигательных) нарушений. В качестве хирургических методов наиболее часто используется удаление части диска (грыжевого выпячивания) с декомпрессией (при поясничном стенозе). В качестве малоинвазивной операции может быть использована эндоскопическая чрескожная дисэктомия. Фиксирующие системы применяются дополнительно к дисэктомии, если имеются проявления нестабильности, спондилолистез на уровне вмешательства.

Нами проанализированы результаты консервативной терапии 90 пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией, которые прошли хирургическое лечение (дисэктомию) в 2019–2021 гг. в связи с неэффективностью консервативной терапии. Большинство пациентов получали в качестве обезболивающих средств НПВС (94,4%), миорелаксанты (92,2%), витамины группы В, преимущественно Мильгамму (87,8%). Менее обоснованным было внутривенное капельное введение сосудистых препаратов (26,7%) и физиотерапевтическое лечение – магнито- и лазеротерапия (36,7%). Половина пациентов была проконсультирована специалистом по лечебной гимнастике и проводила кинезитерапию. Часть пациентов получила введение анестетиков в триггерные зоны паравертебрально. К сожалению, не проводилась эпидуральная блокада с анестетиками с кортикоидами, которая наиболее эффективна в отношении уменьшения боли. Ни один из пациентов не был информирован о благоприятном течении заболевания, возможном естественном уменьшении размеров грыжи диска и регрессе симптомов дискогенной радикулопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз острой скелетно-мышечной ПБ и дискогенной радикулопатии основывается на клинических проявлениях и исключении специфической патологии. При этом не требуется дополнительных инструментальных методов обследования, если нет симптомов опасности. При острой неспецифической ПБ или дискогенной радикулопатии следует информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, благоприятном прогнозе, целесообразности сохранять физическую и социальную активность, избегать постельного режима. Для облегчения боли можно использовать НПВС в минимально эффективных дозах и коротким курсом, миорелаксанты и препараты витаминов группы В (Мильгамму) в качестве дополнительных анальгетиков. К сожалению, в нашей стране пациенты с острой ПБ относительно редко информируются врачами о ее благоприятном прогнозе, о возможности естественного регресса грыжи диска и неврологических симптомов при дискогенной причине боли.

Поступила / Received 06.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2021
Принята в печать / Accepted 04.06.2021



Список литературы

1. Tavee J.O., Levin K.H. Low Back Pain. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2017;23(2):467–486. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000449>.
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. <https://doi.org/10.5694/mja16.00828>.
3. Walker B.F. The Prevalence of Low Back Pain: A Systematic Review of the Literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord*. 2000;13(3):205–217. <https://doi.org/10.1097/00002517-200006000-00003>.
4. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
5. Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T. Jr, Shekelle P., Owens D.K. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478–491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>.
6. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T., Hutchinson A. et al. Chapter 3. European Guidelines for the Management of Acute Nonspecific Low Back Pain in Primary Care. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl 2):S169–S191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>.
7. 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. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
8. National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929617/>.
9. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
10. Jenkins H.J., Hancock M.J., Maher C.G., French S.D., Magnussen J.S. Understanding Patient Beliefs Regarding the Use of Imaging in the Management of Low Back Pain. *Eur J Pain*. 2016;20(4):573–580. <https://doi.org/10.1002/ejp.764>.
11. Da C Menezes Costa L., Maher C.G., Hancock M.J., McAuley J.H., Herbert R.D., Costa L.O. The Prognosis of Acute and Persistent Low-Back Pain: A Meta-Analysis. *CMAJ*. 2012;184(11):E613–E624. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111271>.
12. 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. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>.
13. Sucuoglu H., Barut A.Y.Y. Clinical and Radiological Follow-Up Results of Patients with Sequestered Lumbar Disc Herniation: A Prospective Cohort Study. *Med Princ Pract*. 2021. <https://doi.org/10.1159/000515308>.
14. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Wu C.H., Lin P.W., Hsu W.Y. The Probability of Spontaneous Regression of Lumbar Herniated Disc: A Systematic Review. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):184–195. <https://doi.org/10.1177/026921551450919>.
15. Waddell G. *The Back Pain Revolution*. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2004. 492 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/the-back-pain-revolution/waddell/978-0-443-07227-7>.
16. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S. et al. Clinical Practice Guidelines for the Noninvasive Management of Low Back Pain: A Systematic Review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. <https://doi.org/10.1002/ejp.931>.
17. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for Non-Surgical Treatment of Patients with Recent Onset Low Back Pain or Lumbar Radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
18. 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7431>.
19. Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Low Back Pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. <https://doi.org/10.2147/JPR.S6775>.
20. Van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle Relaxants for Non-Specific Low Back Pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004252>.
21. Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б., Макаров Н.С., Пизова Н.В., Соков Е.Л. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69–78. <https://doi.org/10.17116/jnev-ro201711711169-78>.
22. Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A.S., Ambade R., Gupta A., Bartakke G. Aceclofenac-Tizanidine in the Treatment of Acute Low Back Pain: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Multicentric, Comparative Study against Aceclofenac Alone. *Eur Spine J*. 2009;18(12):1836–1842. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1019-4>.
23. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., Goldberg S.G., Cohen M.T., Nunes C.P. et al. Diclofenac plus B Vitamins versus Diclofenac Monotherapy in Lumbago: the DOLOR Study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589–2599. <https://doi.org/10.3111/13696990903246911>.
24. Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbelaez 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. <https://doi.org/10.1093/pnm/pnz216>.
25. Герасимова О.Н., Парфенов В.А., Калимееva Е.Ю. Лечение пациентов с острой и подострой дорсальгиией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):36–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-36-41>.

References

1. Tavee J.O., Levin K.H. Low Back Pain. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2017;23(2):467–486. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000449>.
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. <https://doi.org/10.5694/mja16.00828>.
3. Walker B.F. The Prevalence of Low Back Pain: A Systematic Review of the Literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord*. 2000;13(3):205–217. <https://doi.org/10.1097/00002517-200006000-00003>.
4. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
5. Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T. Jr, Shekelle P., Owens D.K. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478–491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>.
6. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T., Hutchinson A. et al. Chapter 3. European Guidelines for the Management of Acute Nonspecific Low Back Pain in Primary Care. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl 2):S169–S191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>.
7. 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. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
8. National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929617/>.
9. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Акute nonspecific (Musculoskeletal) Low Back Pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
10. Jenkins H.J., Hancock M.J., Maher C.G., French S.D., Magnussen J.S. Understanding Patient Beliefs Regarding the Use of Imaging in the Management of Low Back Pain. *Eur J Pain*. 2016;20(4):573–580. <https://doi.org/10.1002/ejp.764>.
11. Da C Menezes Costa L., Maher C.G., Hancock M.J., McAuley J.H., Herbert R.D., Costa L.O. The Prognosis of Acute and Persistent Low-Back Pain: A Meta-Analysis. *CMAJ*. 2012;184(11):E613–E624. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111271>.

12. 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). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>.
13. Sucuoglu H., Barut A.Y.Y. Clinical and Radiological Follow-Up Results of Patients with Sequestered Lumbar Disc Herniation: A Prospective Cohort Study. *Med Princ Pract*. 2021. <https://doi.org/10.1159/000515308>.
14. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Wu C.H., Lin P.W., Hsu W.Y. The Probability of Spontaneous Regression of Lumbar Herniated Disc: A Systematic Review. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):184–195. <https://doi.org/10.1177/0269215514540919>.
15. Waddell G. *The Back Pain Revolution*. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2004. 492 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/the-back-pain-revolution/waddell/978-0-443-07227-7>.
16. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S. et al. Clinical Practice Guidelines for the Noninvasive Management of Low Back Pain: A Systematic Review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. <https://doi.org/10.1002/ejp.931>.
17. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for Non-Surgical Treatment of Patients with Recent Onset Low Back Pain or Lumbar Radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
18. 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. <https://doi.org/10.1001/jamaintern-med.2015.7451>.
19. Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Low Back Pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. <https://doi.org/10.2147/JPR.S6775>.
20. Van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle Relaxants for Non-Specific Low Back Pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004252>.
21. Kukushkin M.L., Brylev L.V., Laskov V.B., Makarov N.S., Pizova N.V., Sokov E.L. et al. Results of a Randomized Double-Blind Parallel Study on the Efficacy and Safety of Tolpersone in Patients with Acute Nonspecific Low Back Pain. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):69–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171111169-78>.
22. Pareek A., Chandarkar N., Chandanwale A.S., Ambade R., Gupta A., Bartakke G. Aceclofenac-Tizanidine in the Treatment of Acute Low Back Pain: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Multicentric, Comparative Study against Aceclofenac Alone. *Eur Spine J*. 2009;18(12):1836–1842. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1019-4>.
23. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., Goldberg S.G., Cohen M.T., Nunes C.P. et al. Diclofenac plus B Vitamins versus Diclofenac Monotherapy in Lumbago: the DOLOR Study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589–2599. <https://doi.org/10.3111/13696990903246911>.
24. 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. <https://doi.org/10.1093/pnm/pnz216>.
25. Gerasimova O.N., Parfenov V.A., Kalimeeva E.Yu. Treatment of Patients with Acute and Subacute Dorsalgia. *Nevrologiya, neyropsichiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-36-41>.

Информация об авторах:

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

Прокопович Владислав Сергеевич, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; prokopovichvlad@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir A. Parfenov, Dr. 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; vladimirparfenov@mail.ru

Vladislav S. Prokopovich, Graduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; prokopovichvlad@yandex.ru

Современные подходы к диагностике и лечению тревожных расстройств, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией

П.В. Аронов¹, ORCID: 0000-0001-6881-1641, info@fnkc-fmba.ru

Г.Н. Бельская²✉, ORCID: 0000-0001-9831-8970, belskaya@neurology.ru

И.А. Никифоров¹, ORCID: 0000-0002-4991-663X, narkolog.ipk@mail.ru

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

² Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

В статье на основе имеющихся публикаций систематизированы сведения о диагностике и лечении тревожных расстройств, частота которых значительно возросла в настоящее время в связи с пандемией COVID-19. Дано характеристика стрессогенных факторов, действующих на психику человека в условиях вынужденной самоизоляции и после нее. Многие люди испытывают тревогу из-за локдауна, социальной изоляции, безработицы, высокой вероятности заболевания и смерти. Неуверенность в будущем, беспокойство в период неопределенности, вызванные распространением нового коронавируса, являются триггером эмоционального истощения, подавляют иммунитет, что негативно сказывается на нервной системе человека и провоцирует обострение хронических недугов. Рассмотрены психологические последствия пребывания человека в условиях карантина. В структуре нарушений психического здоровья, связанных с эпидемией COVID-19, отмечается большой спектр расстройств адаптации: страх, разочарование, ощущение бесперспективности, ожидание угрозы, одиночества, социальной изолированности и отчуждения. В ситуации COVID-19 нередко происходит истощение ресурсов психики и дезадаптации, расстройство приспособительных реакций. Тревожные расстройства протекают в виде расстройств адаптации, генерализованного тревожного расстройства, соматоформных расстройств, в т.ч. панических атак. Своевременная диагностика перечисленных расстройств возможна не только силами психиатрической службы, но и при привлечении врачей-интернистов, владеющих скрининговыми диагностическими инструментами с автоматизированными заключениями (шкалы, мобильные приложения к смартфонам и др.). Кратко представлен обзор отечественных и зарубежных исследований, посвященных оценке способов диагностики и лечения тревожных расстройств. Обсуждаются методы диагностики и лечебная тактика, применение различных традиционных препаратов при психосоматической патологии. Для коррекции выявленных расстройств имеется выбор препаратов противотревожного спектра, включающий антидепрессанты (прежде всего селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), транквилизаторы, среди которых тофизопам занимает достойное место.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, тревожные и психосоматические расстройства, анксиолитики (транквилизаторы), тофизопам

Для цитирования: Аронов П.В., Бельская Г.Н., Никифоров И.А. Современные подходы к диагностике и лечению тревожных расстройств, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. *Медицинский совет*. 2021;(10):66–79.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-66-79>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the diagnosis and treatment of anxiety disorders associated with a new coronavirus infection

Pavel V. Aronov¹, ORCID: 0000-0001-6881-1641, info@fnkc-fmba.ru

Galina N. Belskaya²✉, ORCID: 0000-0001-9831-8970, belskaya@neurology.ru

Igor A. Nikiforov¹, ORCID: 0000-0002-4991-663X, narkolog.ipk@mail.ru

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 28, Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

² Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

The article systematizes information on the diagnosis and treatment of anxiety disorders, the frequency of which has increased significantly at the present time, in connection with the COVID-19 pandemic. The characteristic of stressful factors affecting the human psyche in the conditions of forced self-isolation and after it is given. Many people experience anxiety due to lockdown, social isolation, unemployment, and a high probability of illness and death. Uncertainty in the future, anxiety during the period

of uncertainty caused by the spread of the “new coronavirus”, are a trigger for emotional exhaustion, suppress the immune system, which negatively affects the human nervous system and provokes an exacerbation of chronic ailments. The psychological consequences of a person’s stay in quarantine are considered. In the structure of mental health disorders associated with the COVID-19 epidemic, there is a large range of adaptation disorders: fear, frustration, a sense of hopelessness, expectation of threat, loneliness, social isolation and alienation. In the situation of COVID-19, there is often a depletion of mental resources and maladaptation, a disorder of adaptive reactions. Anxiety disorders occur in the form of adaptation disorders, generalized anxiety disorder, somatoform disorders, including panic attacks. Timely diagnosis of these disorders is possible not only by the psychiatric service, but also with the involvement of internists who possess screening diagnostic tools with automated conclusions (scales, mobile applications to smartphones, etc.). A brief review of domestic and foreign studies on the assessment of methods for the diagnosis and treatment of anxiety disorders is presented. Diagnostic methods and therapeutic tactics, the use of various traditional drugs in psychosomatic pathology are discussed. To correct the identified disorders, there is a choice of anti-anxiety drugs, including antidepressants (primarily selective serotonin reuptake inhibitors), tranquilizers, among which tofizopam occupies a worthy place.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, anxiety and psychosomatic disorders, anxiolytics (tranquilizers), tofizopam

For citation: Aronov P.V., Belskaya G.N., Nikiforov I.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of anxiety disorders associated with a new coronavirus infection. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):66–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-66-79>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение и быстрое распространение по всему миру новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019, или SARS-CoV-2), объявление пандемии поставили перед медицинским сообществом ряд актуальных задач: необходимость быстрого и высококвалифицированного оказания медицинской помощи в условиях непрерывно обновляющейся информации об особенностях течения COVID-19, появления новых сведений о терапии, возможности реабилитации и профилактики заболевания¹ [1]. Пандемия COVID-19, продолжающаяся в настоящее время, привела к введению карантина и режима самоизоляции на продолжительный срок более чем в 200 странах мира и спровоцировала увеличение количества психосоматических, тревожных расстройств. Психические постстрессовые расстройства, в свою очередь, выступают в роли триггера для множества соматических заболеваний, рост которых прогнозируется в ближайшие годы. В связи с этим рассмотрение факторов возникновения тревожно-депрессивных форм расстройств адаптации, психологических проблем, связанных с COVID-19, а также отработка стратегии ведения пациентов являются актуальными проблемами [2].

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

С момента возникновения пандемии отечественными и зарубежными исследователями анализируется влияние стрессогенных факторов, действующих на психику человека в условиях вынужденной самоизоляции, психологические последствия пребывания человека в условиях карантина [3].

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/05/07/16568-minzdrav-rossii-vypustil-novyyu-versiyu-metodrekomendatsiy-po-koronavirusu>; WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

Эксперты здравоохранения ООН сообщают, что в связи с COVID-19 прогнозируется рост частоты психических заболеваний, так как миллионы людей по всему миру испытывают тревогу из-за локдауна, социальной изоляции, безработицы, высокой вероятности заболевания и смерти [4]. Снижение доходов населения и меры жесткой бюджетной экономии в период COVID-19 вызвали рост уровня тревожности, снижение самооценки у части населения, как результат – выросшие показатели употребления психоактивных веществ, рост суицидов. Неуверенность в будущем, беспокойство в период неопределенности, каковым является время распространения нового коронавируса, являются триггером эмоционального истощения, подавляют иммунитет, что негативно сказывается на нервной системе человека и провоцирует обострение хронических недугов. Исследователи отмечают, что страх заразиться COVID-19 и паника от негативных новостей провоцируют развитие различных соматических симптомов [4].

Обнаружено, что карантин, введенный в некоторых регионах США, ведет к длительному стрессу с развитием симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [5, 6]. В структуре нарушений психического здоровья граждан США, связанных с эпидемией COVID-19, исследователи отмечают большой спектр расстройств адаптации: страх, разочарование, ощущение беспроспективности, ожидание угрозы, одиночества, социальной изолированности и отчуждения [6].

Исследователями рассматриваются также основные триггеры манифестации адаптационных и тревожных расстройств в условиях пандемии, сопровождающейся значительными изменениями во всех областях жизни и высоким уровнем неопределенности. Представлена роль инфодемии коронавируса в манифестации тревожных расстройств, на которую указывают и другие авторы [7, 8]. Отмечается, что вспышка COVID-19 превратилась в гигантский психосоциальный процесс, вызывающий психологические и психические расстройства в обще-

стве. Последствия информации (изнурительный избыток информации) и инфодемии (быстрое распространение всех видов информации, включая слухи, сплетни, недостоверную информацию, дезинформацию) разнообразны, проявляются:

- патологическим страхом, беспокойством, ксенофобией;
- подозрительностью, недоверием, предрассудками;
- нарушением психического состояния и поведения (вплоть до агрессии);
- неуверенностью в отношении будущего во всех смыслах – здоровье, работа, еда, жилье, семья, дети и т.д.;
- обострением или развитием соматоформных расстройств – различных тревожных расстройств, стрессовых реакций, расстройств адаптации, включая паническое расстройство, депрессивные реакции, ПТСР, нарушения сна, когнитивные нарушения, зависимости и т.д.

Авторами даются рекомендации по профилактике и психофармакотерапии тревожных и адаптационных расстройств с использованием транквилизаторов в качестве основной группы препаратов [6].

Особенность ситуации заключается в том, что она содержит в себе универсальный набор основных тревожных триггеров. Здоровая обеспокоенность может у части лиц перерастать в тревожно-фобические нарушения, требующие оказания специализированной помощи, также может развиваться расстройство приспособительных реакций, проявляющееся кратковременными и пролонгированными аффективными нарушениями тревожно-депрессивного характера, диссомнией, астенизацией, снижением работоспособности [9–11].

Особый интерес вызывает влияние стрессорного фактора на поведение медицинских работников, поднимается вопрос о сохранения здоровья и их работоспособности во время эпидемии [12, 13]. Аффективные расстройства в виде депрессивных и тревожно-депрессивных реакций в пределах расстройств адаптации обнаружены у 37,3% медицинского персонала РНПЦ ПЗ («Республиканский научно-практический центр психического здоровья») [14].

Долгосрочные психологические последствия пандемии неясны, но первые исследования позволяют прогнозировать рост аддиктивного поведения, стрессовых расстройств, а также депрессий в обществе в ближайшем будущем.

В связи с этим существенный интерес представляют работы, посвященные адекватной и быстрой диагностике, эффективной терапии, определению тактики лечения и анализу конкретных клинических случаев развития расстройств тревожно-депрессивного спектра.

ДИАГНОСТИКА ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Диагностика тревожных расстройств обычно проводится в амбулаторных или стационарных условиях в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. На стадии диагностирования тревожные расстройства часто остаются нераспознанными из-за жалоб, маскирующих породившую их тревогу: болей различной локализации, инсомнии и других соматических проблем [15].

Дифференциальная диагностика данной патологии способствует выявлению тревожных расстройств в рамках соматоформных, большого депрессивного, а также психосоматических заболеваний: бронхиальной астмы, ишемической болезни сердца и др.

При госпитализации связанные с новой коронавирусной инфекцией нарушения психики могут проявляться когнитивными, соматизированными расстройствами тревожно-фобического (8,5–28,8%) и депрессивного (9,5–16,5%) спектра [16]. По данным ряда авторов, психические и неврологические нарушения могут возникать до появления симптомов инфицирования и в последующие периоды заболевания у 25% больных, порой требуя оказания неотложной помощи; среди этих нарушений выделяют тревожность, панические атаки, спутанность сознания, психомоторное возбуждение, дезориентацию, делирий, сомноленцию (оглушение), сопор, кому, эпилептические приступы, церебральные дисгемии [17–21].

Формулировка диагноза выявленных изменений должна проводиться в соответствиями с рубриками, выделенными в МКБ-10: «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» (F 43) – для группы психических расстройств, развитие которых полностью обусловлено воздействием стресса. Под «тяжелым стрессом» понимается воздействие стрессового фактора значительной интенсивности и/или продолжительности. Перечень заболеваний данной группы выглядит следующим образом: F 43.0 – острая реакция на стресс; F 43.1 – посттравматическое стрессовое расстройство; F 43.2 – расстройство приспособительных реакций (расстройство адаптации); F 43.8 – другие реакции на тяжелый стресс; F 43.9 – реакция на тяжелый стресс неуточненная.

В ситуации COVID-19 наиболее часто имеет место расстройство приспособительных реакций, развивающееся вслед за мобилизацией психической защиты – сопротивлением действию стрессора с последующей психической адаптацией, при неблагоприятном исходе приводящее к истощению ресурсов психики и дезадаптации. Исследователь Л.Д. Фирсова [2] отмечает, что среди клинических проявлений постстрессовых психических расстройств у больных соматического профиля наиболее часто наблюдается расстройство приспособительных реакций (расстройство адаптации). Оно формируется, как правило, в течение месяца после стрессовой ситуации. Нарушение адаптации обусловлено выработкой так называемых гормонов стресса, способствующих формированию внутреннего напряжения, и недостаточной эффективностью психической защиты. Возникает фиксация на стрессовом событии и невозможность планирования будущего, к этому возможно присоединение различной степени выраженности депрессивного расстройства. Патологическими реакциями на стресс могут быть следующие признаки, важные для своевременной диагностики: сбой повседневного функционирования (в семье, на работе, социальной жизни), неоправданные вспышки гнева, агрессия. Расстройства адаптации зачастую проявляются соматическими расстройствами: «кардиальными» (дискомфорт в области сердца, нарушения сердечного

ритма), болевыми (цефалгия, дорсалгия), диссомнией. Реже возникают проблемы, связанные с расстройством преимущественно парасимпатической иннервации: дисфункция желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы. Особенности личности отчетливо заостряются [2].

При изменении ситуации в позитивную сторону симптоматика психической дезадаптации успешно купируется, но создает трудности в дифференциальном диагнозе расстройства адаптации и депрессивной реакции на обострение соматического заболевания, спровоцированного стрессом. Продолжительность симптоматики расстройства приспособительных реакций может продолжаться, в зависимости от длительности действия психотравмирующего фактора, как правило, достаточно долго – полгода и более. В случае длительного персистирования симптомов необходимо не только подумать о расстройстве приспособительных реакций, но и не пропустить дебют более тяжелых состояний: депрессивного, соматоформного и генерализованного тревожного расстройства.

У многих пациентов во время карантина в ситуации COVID-19 присутствует расстройство приспособительных реакций в виде тяжелого травматического стресса. Вследствие существенного изменения привычного для человека образа жизни и возникновения в реальности темы смерти (гибель близких, знакомых, тяжелое течение COVID-19 у самого пациента с угрозой для жизни) имеет место хронизация тревоги, страха, ощущение неизбежности катастрофы, в ряде случаев – с прогнозированием возможного ухода из жизни, возникновение «ковидофобии» – страха заражения коронавирусом [12, 14, 16].

В состоянии острого стресса, при превышении возможности организма к адаптации, возможно развитие пароксизмальных состояний, схожих с панической атакой. Панические пароксизмы отличают, во-первых, связь со стрессовой ситуацией, во-вторых, специфические симптомы этой психической реакции (сужение внимания и сознания, дезориентация). Отсюда же может развиваться ПТСР (F 43.1), условием формирования которого является переживание ситуации исключительно угрожающего характера; к таковым, без сомнения, относится пандемия. Сущность заболевания в том, что переживание стрессогенной ситуации в психике больного в настоящем времени продолжает жить, время от времени всплывая в виде непрятных воспоминаний, обсессий, сопровождающихся чувством страха и угрозы, являющихся важными симптомами данного расстройства, наряду с кошмарами в сновидениях, связанными с пережитой травмой. Для таких пациентов характерна поведенческая стратегия избегания психопровоцирующих ситуаций.

Развитие ПТСР зависит как от степени выраженности психотравмирующего фактора, так и от ранимости, степени травматичности пациента. Характерно сочетание «отстраненности» и возбуждения больного. Предполагая ПТСР, необходимо уточнить анамнез (особенности проживания длительной травмирующей ситуации) и по характеру ответа оценить степень психотравмы. Обычно такие пациенты немногословны, неохотно отв-

чают на вопросы, драматизация им не свойственна. Имеет значение травмирующая сила события. Необходимо предостеречь пациента от злоупотребления алкоголем и приема наркотиков, неконтролируемого использования психофармакологических препаратов (что встречается достаточно часто в психотравмирующих ситуациях), настоятельно рекомендовать консультацию психотерапевта, психиатра для подбора индивидуального лечения. При наличии у пациентов с ПТСР соматических жалоб возможна консультация врача-интерниста в рамках решения вопросов своей специальности [16].

При обследовании части взрослого населения Великобритании выявлена прямая корреляция между специфической тревогой по поводу COVID-19 и соматическими симптомами, а также установлено, что новая коронавирусная инфекция обладает мощным нозогенным воздействием и вносит особенный вклад в соматизацию невротических расстройств [22].

Среди наиболее часто наблюдаемых кожных проявлений у пациентов с COVID-19 фигурирует зуд, который не имеет соматических либо ятрогенных причин и может быть психосоматическим расстройством [23]. Имеются также указания на психосоматическую природу дизурии у пациентов с коронавирусом [24].

В статье И.Ю. Дороженка [25] рассмотрены клинические наблюдения из отечественной практики. Отмечается, что соматизированные проявления (кожный зуд, дизурия, гипервентиляция) выступают в качестве «соматического фасада», за которым скрываются аффективные, нозогенные и невротические расстройства в условиях пандемии коронавирусной инфекции как мощного триггерного и стрессогенного фактора. Комплексный психосоматический подход к клинической оценке психопатологических расстройств, частично реализующихся в дерматологической, урологической и пульмонологической сферах, способствует их адекватной диагностике и эффективной терапии [25]. Вместе с тем в описаниях дизурии при новой коронавирусной инфекции обсуждается роль COVID-19 в возникновении вирусного цистита [26, 27], а также в развитии психотических нарушений вследствие токсической бактериурии [28]. Предпринимаются попытки двунаправленного психобиологического обоснования спровоцированных коронавирусной инфекцией тревожно-депрессивных расстройств у женщин [29].

В сходных клинических наблюдениях невротических пациентов с соматизированными симптомами подчеркивается важность дифференциальной диагностики для снижения непрофильной нагрузки на систему здравоохранения в период пандемии [18].

В китайской популяции регистрируется высокая распространенность соматизированных симптомов (одышка, головокружения, миалгии, астения), имитирующих проявления коронавирусной инфекции у неболевших лиц мужского пола с тревожной конституцией [30]. Повышенная бдительность в отношении нарушений дыхания, наряду с респираторными симптомами, выявляется в рамках расстройств тревожного круга (паническо-

го, посттравматического стрессового, генерализованного тревожного, обсессивно-компульсивного) как у пациентов, перенесших COVID-19, так и у неболевших лиц [31].

Ряд авторов указывают и на более серьезные психические расстройства, наблюдающиеся в условиях карантинных мероприятий по COVID-19, включая сверхценные и индуцированные бредовые идеи, эпизоды острой психотической симптоматики, тяжелые депрессии и суициды [32]. Проведенными исследованиями также установлено, что среди возрастных категорий наиболее тяжело переносят социальную изоляцию, обусловленную условиями карантина по COVID-19, пожилые люди и дети [33].

В МКБ-10 «Расстройства адаптации F43.2» отнесены к разделу «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства». К диагностическим критериям «Расстройств адаптации» по МКБ-10 относится состояние субъективного дистресса и эмоционального расстройства, обычно препятствующее социальному функционированию и продуктивности, возникающее в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому жизненному событию (потеря близких, переживание разлуки, миграция, наличие или возможность серьезной физической болезни). Начало происходит обычно в течение месяца после стрессового события или изменения условий жизни. Проявления очень вариабельны и включают: депрессивное настроение, тревогу, беспокойство или их сочетание, чувство неспособности справляться с ситуацией, а также снижение продуктивности в повседневной жизни. Могут присутствовать расстройства поведения (вплоть до вспышек агрессивности). Смешанная тревожная и депрессивная реакция в рамках расстройства адаптации выделена отдельным шифром F43.22.

Приходится констатировать: при диагностике тревожных расстройств врачи-интернисты сталкиваются с тем, что больные неохотно соглашаются на консультацию психиатра, часто отказываются от нее. Существенной проблемой является и дефицит практических навыков у врачей соматического профиля в диагностике аффективных психических расстройств, что определяет отсроченное назначение психофармакотерапии.

В этой связи необходимо нацелить внимание врачей на возможное учащение обращения к специалистам соматического профиля пациентов с типичной картиной меланхолического депрессивного расстройства. Основные проявления последнего составляют триаду депрессивного синдрома: 1) гипотимия; 2) моторная заторможенность, снижение двигательной активности; 3) идеаторная заторможенность, снижение скорости когнитивных процессов. При этом может выявляться типичная для депрессии суточная динамика с улучшением самочувствия во вторую половину дня. Дополнительно отмечаются снижение либido и аппетита, изменение массы тела на 5% от исходной в разную сторону.

В практическом здравоохранении своевременная диагностика депрессивных расстройств все еще остается нерешенной задачей, что связано с дефицитом ресурсов, недостаточной подготовкой кадров и страхом стигматизации, связанным с диагнозом психического рас-

стройства. В условиях пандемии эта проблема приобретает особенную значимость, для решения которой требуется использование инновационных технологий. Мобильное здравоохранение (mHealth) уже стало неотъемлемой частью современной медицины: разработанные устройства для ношения (браслеты, умные очки и др.) и мобильные приложения для смартфонов используются как для диагностики, так и для улучшения приверженности терапии, модификации образа жизни пациента, мониторинга состояния, а также как средство самопомощи. Телемедицина и электронное здравоохранение (eHealth) заняли свое место и среди профессионалов в области психического здоровья, а пандемия COVID-19 дала новый толчок к их развитию и внедрению в практическое здравоохранение.

Вызывает интерес разработанное не так давно мобильное приложение НевроСканер (<https://neuroscanner.ru/#metod>), устанавливаемое как на платформе Android, так и iOS, которое может помочь оперативно объективизировать тревожно-депрессивную симптоматику благодаря использованию признанных психометрических и психо-диагностических шкал, последовательно выявить нарушения, которые при обычной клинической беседе могут остаться вне поля зрения специалиста [34]. НевроСканер содержит основной набор тестовых методик для выявления тревожно-депрессивных нарушений: шкалы Вейна, Спилбергера – Ханина (STAI), Монтгомери – Асберга (MADRS), Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Пациент отвечает на вопросы анкет, которые можно сканеризировать в приложении или на сайте Neuroscanner.ru. Врач сканирует результат опроса с помощью NEUROSCANNER App и получает суммарный балл по шкале и краткое заключение в течение 5 с. Приложение помогает быстро получить суммарный балл по шкалам, информацию по результату тестирования, возможные варианты лечения, обоснование диагноза и назначенного лечения. НевроСканер может помочь улучшить взаимодействие между врачами соматического профиля и специалистами в области психического здоровья, наладить оперативный обмен данными о состоянии пациента. Данные, полученные при помощи НевроСканера, также могут использоваться в телемедицинских консультациях – как для диагностики, так и для оценки динамики состояния пациента, ответа на назначенную терапию [34, 35].

ПАТОГЕНЕЗ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Современные теории патогенеза тревожных расстройств помимоmonoаминовой, базирующейся на нарушении обмена основных нейромедиаторов, рассматривают нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси как вариант нейроэндокринного патогенеза [36, с. 1627–1736; 37]. Сопутствующий гиперкортицизм определяет пребывание организма в состоянии хронического стресса – таким образом депрессия негативно влияет на состояние здоровья человека в целом. Отмечается, что возникновение и регуляция тревоги обеспечиваются соотношением

медиаторного участия катехоламинергической, серотонергической, ГАМКергической и других систем. Дисбаланс ее с преобладанием активности возбуждающих аминов (глутамат, аспартат) и снижением уровня активности ГАМКергической системы приводит к манифестации тревоги, возбуждения, бессонницы [36, 37].

Особого внимания заслуживают психонейроиммунологические соотношения, вклад провоспалительных цитокинов в манифестацию тревожно-депрессивных расстройств. Обмен норадреналина, дофамина, ацетилхолина и глутамата, а также метаболизм триптофана, предшественника серотонина, находится под непосредственным влиянием цитокинов, они также настраивают работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, модулируя ответ организма на стрессовое воздействие. Вместе с тем известно, что тяжелое течение новой коронавирусной инфекции сопровождается повышенным выбросом провоспалительных субстанций, в первую очередь факто-ра некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) 6, 8 и 12, что получило название «цитокинового шторма» [38–53]. Таким образом, оправданным становится ожидание роста тревожно-депрессивных нарушений у лиц, перенесших COVID-19. Активация патофизиологических механизмов воспаления, в том числе и хронического тлеющего, может в значительной степени влиять на манифестацию психоневрологических нарушений у пациентов с коронавирусной инфекцией или способствовать экзацербации существующих психических расстройств.

Рядом исследователей указывается на влияние бензодиазепинов, вызывающих как регресс тревоги и депрессии, так и нормализацию концентрации цитокинов. Аутоиммунопатии и аффективные расстройства также демонстрируют наличие двусторонних связей. Таким образом, знания об имеющемся взаимодействии между иммунной, эндокринной, нейромедиаторной системами необходимо использовать для выбора оптимальной терапевтической стратегии коррекции тревожных расстройств, в том числе в период пандемии [38–53].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

В условиях пандемии необходимо предпринимать все возможные меры для профилактирования развития тревожных расстройств. Следует ориентировать средства массовой информации на освещение возможных психологических проблем, особенно у лиц с лабильной психикой, возникающих в этот сложный период. Население должно быть информировано о нормальных реакциях на стрессовый фактор, в частности на негативные события, связанные с пандемией: кратковременные эпизоды тревоги, обеспокоенности, расцепленности, диссомнии, раздражительности. В случае сохранения этих симптомов на продолжительное время, нарастания их интенсивности, появления выраженных психовегетативных нарушений показана медицинская помощь [54–64].

Терапия пациентов с тревожными расстройствами должна быть комбинированной, включающей психо- и фармакотерапию. Поскольку в условиях карантина крайне усложняется возможность получения качественной психотерапевтической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях, в настоящее время все большее распространение получают современные технологии (телемедицина, мобильные приложения к смартфонам). С помощью онлайн-консультаций возможно помочь определенной части населения справиться с возникшими проблемами расстройства адаптации. Тем не менее больший эффект достигается в случае назначения персонифицированной противотревожной терапии².

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Общепринятыми показаниями для лечения больных являются: наличие тревожного расстройства, соответствующего критериям МКБ-10, умеренного или тяжелого дискомфорта у пациента, психосоциальных проблем или других осложнений (например, употребление психоактивных веществ). При тревожных расстройствах могут применяться психотерапия и/или медикаментозное лечение, а также некоторые другие вмешательства. Метаанализы как психотерапии, так и психофармакотерапии указывают на умеренную или высокую силу получаемого эффекта при сравнении с контрольными группами [65, 66].

После рассмотрения индивидуальных факторов (предпочтения пациента, терапия в прошлом, тяжесть расстройства, сопутствующие заболевания, включая злоупотребление психоактивными веществами, суицидальный риск и др.) составляется план лечения. Все вмешательства проводят на основе терапевтических отношений. Лечащий врач должен информировать пациентов об их диагнозе и вероятности улучшения при каждом возможном виде лечения, об альтернативах при необходимости комплексного лечения, возможных показаниях, дискомфорте, риске и шансах на улучшение, связанных с ним. Также в лечебные мероприятия рекомендуется интегрировать родственников больного и уделять внимание экономическому аспекту терапии [65, 66].

Медикаментозное лечение следует проводить в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами. Противотревожными препаратами первого выбора (степени А) являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Препараты групп СИОЗС и ИОЗСН имеют сравнительно пологие кривые зависимости эффекта от дозы, около 75% пациентов реагируют на начальную (низкую) дозировку, для других лечение имеет смысл начинать с половины рекомендуемой дозы, некоторым больным целесообразно назначать препараты в более высоких дозиров-

² WHO Coping with stress during the 2019-nCoV outbreak. 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/coping-with-stress.pdf>; EPA recommendations on COVID-19. 2020. Available at: <https://www.europsy.net/covid-19-resource-centre/>; National Health Commission of China. A notice on the issuance of guidelines for emergency psychological crisis intervention in pneumonia for novel coronavirus infections. 2020. Available at: <https://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/2001/6adc08b966594253b2b791be5c3b9467.shtml>.

ках. Рекомендации степени В включают трициклический антидепрессант кломипрамин при паническом расстройстве и прегабалин при генерализованном тревожном расстройстве [67–70].

В целях предупреждения диссомний препараты целесообразно принимать утром или в первой половине дня. В дальнейшем прием препаратов СИОЗС или ИОЗСН может продолжаться в виде поддерживающего лечения в той же дозе, что и в острой фазе терапии. При достижении ремиссии необходимо продолжать лечение в течение 6–12 мес. или более; если тревожное расстройство оказывается достаточно выраженным, ранняя отмена препарата приводит к возвращению тревоги. К окончанию терапии дозу целесообразно снижать постепенно для избегания синдрома отмены. Для первоначально выбранного лечения уровень терапевтического ответа находится в пределе от 45 до 65% [67–70].

Бензодиазепины, несмотря на их эффективность, не рекомендуют использовать широко, поскольку они обладают серьезными побочными действиями (в том числе развитием зависимости). Они являются препаратами выбора в определенных ситуациях, как, например, тяжелые заболевания сердца, противопоказания для использования стандартных антидепрессантов (суицидальные намерения или другие ситуации). Бензодиазепины могут быть назначены кратковременно, после тщательного взвешивания риска и пользы. Больных, которым назначены антидепрессанты, следует предупредить, что действие препарата проявляется с задержкой около 2 нед. (диапазон – 1–6 нед.) [67]. На это время назначают бензодиазепины для получения быстрой редукции тревожной симптоматики, что способствует повышению комплаентности лечению [68–74].

Быстрый эффект купирования тревожных расстройств, получаемый при назначении бензодиазепинов, обусловлен их таргетным воздействием на ГАМКергическую систему организма, выполняющую стресс-лимитирующую функцию [75]. Бензодиазепиновые анксиолитики, действие которых заключается в регуляции, наряду с опиатами, эмоционального состояния, влияния на патогенетические механизмы развития тревожных расстройств, относятся к «золотому стандарту» терапии [76–79].

Наступление быстрого противотревожного, в сочетании с миорелаксирующим, вегетостабилизирующим, спазмолитическим, эффекта, реализуемого путем модуляции ГАМК-трансмиссии на уровне лимбико-гипоталамических структур, позволяет использовать эти препараты у определенной категории пациентов. Вместе с тем возможность формирования зависимости и синдрома отмены, седация в дневное время, сложность получения препарата (вследствие его предметно-количественного учета) пациентами в условиях пандемии ограничивают их применение.

С учетом вышеизложенного разумной альтернативой является использование бензодиазепинов со специфическим рецепторным профилем, в частности тофизопама (Грандаксин®, ЭГИС ЗАО Фармацевтический завод) [80–83].

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ТОФИЗОПАМА. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА В КОРРЕКЦИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Уникальность свойств тофизопама обеспечивает нитрогенную группу, находящуюся у традиционных бензодиазепинов в положении 1–4, а у тофизопама – в положении 2–3. Действие транквилизаторов бензодиазепинового ряда, в том числе и тофизопама, основано на ГАМКергическом тормозном влиянии, прежде всего на эмоциональную (понижение тревоги и беспокойства) и вегетативную (вегетостабилизирующий эффект) сферы [69, 72, 80–83].

Его ГАМКергическое воздействие и стимуляция бензодиазепиновых рецепторов реализуется на уровне ретикулярной формации, амигдалярного комплекса и боковых рогов спинного мозга. Тем самым достигается противотревожный вегетостабилизирующий, аналгезирующий эффект [80–83]. Вместе с тем тофизопам – нетипичный транквилизатор, он обладает особенностями, из-за которых имеет весьма большую сферу употребления: препарат не вызывает седативный, миорелаксирующий эффект, зависимость, кардиотоксический эффект. Более того, выявлено его благоприятное влияние на коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде. Доказано, что он не только не подавляет когнитивные функции, но и обладает умеренным стимулирующим действием, т.е. относится к «дневным» транквилизаторам.

По мнению многих специалистов, этот показатель умеренного стимулирующего действия значительно выше при приеме дневных транквилизаторов по сравнению с такими мощными анксиолитиками, как диазепам, феназепам и др. Поэтому пациент, принимающий препарат дневного действия тофизопам, который, по существу, не вызывает сомноленции и миорелаксации, остается активным; прекращения профессиональной деятельности в период лечения не требуется. Выбор данного препарата для коррекции расстройств адаптации в условиях эпидемии коронавируса неслучаен, так как эффективность тофизопама при лечении тревожных расстройств обусловлена его высокоспецифическим механизмом действия на ГАМКергические нейротрансмиттерные системы. Вследствие того, что ГАМКергические синапсы морфологически однородны и распространены не только в коре головного мозга, но и в мозжечке, лимбической системе, базальных ганглиях и других частях центральной нервной системы, тофизопам может влиять на большую часть функциональных образований головного мозга. Соответственно, терапевтический эффект тофизопама – это результат одновременного воздействия препарата на множество структур головного мозга, чем, по-видимому, и определяется широкий спектр его клинической активности: противотревожный, стимулирующий, вегетостабилизирующий эффекты и др.

Тофизопам (Грандаксин®) показывает хорошую переносимость, профиль безопасности и отсутствие негативного влияния на когнитивную сферу, что позволяет использовать его для реабилитации пациентов терапевтического профиля. Таким образом, препарат может быть

рекомендован как актуальный стресспротектор и адаптоген для лиц, работающих в карантинном режиме по COVID-19, а также для широкого применения в общей клинической практике. Академик РАМН А.М. Вейн говорил о препарате Грандаксин®, что его «с полным правом можно отнести к препаратам, которые помогают выжить всей популяции в условиях хронического стресса» [84]. Грандаксин® нашел свое применение в условиях коронавирусной пандемии. Учитывая механизм реализации его анксиолитического воздействия через амигдалярный комплекс лимбической системы, в сочетании с дополнительным тормозным эффектом на ретикулярную формуацию, понятен его терапевтический эффект в виде ослабления психоэмоционального напряжения, беспокойства, тревоги, коронафобии, раздражения от изменения привычного образа жизни [85].

Противотревожный эффект наступает уже через 1 ч после приема препарата, в связи с чем его целесообразно рекомендовать для купирования тревоги при непролongительных стрессовых ситуациях, к которым можно отнести ожидание результатов исследования на подтверждение коронавирусной инфекции либо после контакта с инфицированным COVID-19 пациентом. В этом случае достаточно короткого курса 100–200 мг/сут [86–88]. При необходимости, особенно при развитии коморбидных тревожных расстройств, курс лечения может быть более длительным – до 2 мес. [89].

Известно, что пандемия привела и к учащению внутрисемейных конфликтов. Изменение привычного образа жизни само по себе вызывает усиление внутреннего напряжения, а в ряде случаев дополнительным стрессовым фактором становится учащение внутрисемейных конфликтов вследствие локдауна, когда члены семьи вынуждены постоянно находиться в закрытом ограниченном пространстве, изолированном от работы, мест проведения досуга. Эти условия провоцируют появление раздражительности, актуализацию старых конфликтов и обид. Мягкие транквилизаторы являются препаратами выбора в данной ситуации, помогая членам семьи более терпимо относиться друг к другу, способствуя активизации здоровых ресурсов в поиске равновесия в новых условиях [90].

Вышеописанные свойства обосновывают рекомендацию применения препарата Грандаксин® также и медицинским работникам, вынужденным работать в сложных, требующих повышенного внимания и работоспособности тяжелейших условиях пандемии, испытывая колоссальное внутреннее напряжение в связи с необходимостью освоения новых профессиональных навыков, тревогой за жизнь пациентов, а также за безопасность своих близких [91, 92].

Фармакотерапия панических расстройств предусматривает воздействие на патогенетические звенья, имеющие симптомы мишени (тревога, вегетативная дисфункция, страхи, эмоциональное напряжение, сниженный фон настроения). Учитывая перечисленное, лекарственная терапия пациентов с паническими расстройствами включает применение препаратов различных классов (анксиолитики, седативные, антидепрессанты, сосудистые, метаболические, вегетативные), назначаемых в зависимости

от клиники основного соматического заболевания, выраженности широкого круга психопатологических проявлений, особенностей их структуры, динамики развития приступа тревоги. Основной набор для купирования панических расстройств включает применение транквилизаторов, нормотимиков, антидепрессантов и мягких антипсихотиков, что целесообразно сочетать с психотерапией. Проведенное исследование показало, что для купирования панических атак наиболее эффективными назначениями были транквилизаторы бензодиазепинового ряда (а не транквилизаторы других классов) и антидепрессанты, так как пароксизмальная тревога развивалась не в структуре депрессивного синдрома, а на фоне в той или иной степени сниженного настроения [93].

По мнению ряда авторов, в условиях коронавирусной инфекции крайне актуален поиск препарата, эффективно купирующего психовегетативные расстройства, но при этом не обладающего классическими недостатками бензодиазепинов [94–97]. Таким препаратом может служить атипичный транквилизатор тофизопам (Грандаксин®), широко применяемый препарат при психовегетативных расстройствах, сопровождающих тревогу [98].

Грандаксин® неоднократно продемонстрировал свою эффективность в достаточно большом количестве клинических исследований, в том числе многоцентровых, плацебо-контролируемых [80, 81, 94, 98–100]. Рядом исследований был продемонстрирован хороший эффект и профиль безопасности его применения у коморбидных пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, цереброваскулярной патологией, когнитивными нарушениями, в том числе у пожилых [80, 81, 94, 98–100]. Так, по данным Г.М. Дюковой, Е.В. Саксоновой, В.Л. Голубева [99], лечение больных с психовегетативным синдромом по стандартной схеме с включением сосудистых, метаболических и ноотропных препаратов в течение 4 нед. достоверно улучшает как показатели эмоционального статуса (тревога и депрессия), так и симптомы вегетативной дисфункции. Добавление к стандартной терапии больных с психовегетативным синдромом препарата Грандаксин® позволило достоверно быстрее и в значительно большей степени улучшить состояние больных, нормализовать психовегетативный дисбаланс и улучшить качество сна. Уже ко 2-й неделе лечения в обеих группах (основной и контрольной) достоверно снизились как реактивная, так и личностная тревога, к 4-й неделе оба типа тревоги в группе пациентов, принимающих Грандаксин®, стали значительно ниже. Таким образом, введение в схему традиционной терапии больных с психовегетативными расстройствами препарата Грандаксин® может существенно повысить эффективность лечения [99].

Показана и обоснованность применения Грандаксин® как в случае перманентных тревожных расстройств, так и пароксизмальной тревоги в виде панических атак [100]. Рекомендовано применение транквилизатора по следующим основаниям: 1) как дополнительного средства для получения более быстрого эффекта; 2) для снижения дозы антидепрессанта во избежание возникновения побочных явлений; 3) в начале приема антидепрессантов,

эффект которых является отсроченным, с целью коррекции тревожных расстройств, поскольку полный клинический эффект наступает достаточно быстро.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в период пандемии COVID-19 возросла частота различных тревожных расстройств: расстройств адаптации, генерализованного тревожного расстройства, соматоформных расстройств. Важна своевременная диагностика данных состояний, что невозможно организовать только силами психиатрической службы. В связи с этим необходимо нацеливать врачей-интернистов на выявление данной патологии, снабдив их простыми информативными скрининговыми инструментами для быстрой диагностики, в том числе использование шкал, самостоятельно заполняемых пациентами,

тестирование в электронном приложении к смартфонам с автоматической обработкой. В более сложных случаях, безусловно, необходима квалифицированная консультация психотерапевта, психиатра.

В фармакотерапевтическом арсенале имеются эффективные средства помощи больным с тревожными расстройствами, среди которых ведущая роль принадлежит антидепрессантам (прежде всего, СИОЗС), а также транквилизаторам, прежде всего препарату Грандаксин®. Являясь дневным анксиолитиком и вегетокорректором, он быстро способствует редукции тревоги, стабилизирует эмоциональный статус, что позволяет включать его в комплексное лечение значительной части больных неврологического профиля [80, 95, 98–103].

Поступила / Received 04.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2021
Принята в печать / Accepted 02.06.2021



Список литературы

- Иванова Г.Е., Баландина И.Н., Бахтина И.С., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(2):140–189. <https://doi.org/10.36425/rehab34231>.
- Фирсова Л.Д. Постстрессовые психические расстройства в общесоматической практике. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2020;19(3): 3–9. Режим доступа: <http://medjournal.tvergma.ru/474/>
- Акименко Г.В., Кирина Ю.Ю., Начева Л.В., Селедцов А.М. Психология эпидемии: как пандемия (Covid-19) влияет на психику людей. *Вестник общественных и гуманитарных наук*. 2020;1(4):45–54. Режим доступа: <https://hsbb.elpub.ru/jour/article/view/65#>
- Kelland K. *U.N. warns of global mental health crisis due to COVID-19 pandemic*. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-mentalhealth/u-n-warns-of-global-mental-health-crisis-due-to-covid-19-pandemic-idUSKBN22Q0AO>.
- Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
- London R.T. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? *Chest physician*. 2020. Available at: <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/219612/coronavirus-updates/covid-19-leading-mental-illness-pandemic>.
- Dong L., Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1616–1618. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200407>.
- Архипова А.С., Радченко Д.А., Козлова И.В., Пейгин Б.С., Гаврилова М.В., Петров Н.В. Пути российской инфодемии: от WhatsApp до Следственного комитета. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*. 2020;(6):231–265. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2020.6.1778>.
- Asmundson G.J.G., Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: What all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know. *J Anxiety Disord*. 2020;71:102211. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102211>.
- Banerjee D. The COVID-19 outbreak: crucial role the psychiatrists can play. *Asian J Psychiatr*. 2020;50:102014. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102014>.
- Bao Y., Sun Y., Meng S., Shi J., Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet*. 2020;395(10224):37–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30309-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30309-3).
- Бельская Г.Н., Аронов П.В. Поведение людей в уникальной экстремальной ситуации в условиях пандемии. *Вестник Медицинского стоматологического института*. 2020;(1):54–58. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44416773>.
- Бельская Г.Н., Аронов П.В. Проблема сохранения здоровья и работоспособности медперсонала в условиях пандемии COVID-19. *Вестник Медицинского стоматологического института*. 2020;(1):42–47. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44416771>.
- Негай Н.А., Располова Н.И., Альтыбеков К.С., Джамантаева М.Ш., Логачева Н.Н. Тревожно-депрессивные расстройства адаптации в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский вестник Алматы*. 2020;(3–4):46–52. <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-46-52>.
- Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K., Krause P., Höfler M., Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl. 8:24–34. Available at: <https://europepmc.org/article/med/12044105>.
- Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
- Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34–39. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>.
- Colizzi M., Bortolotto R., Silvestri M., Mondin F., Puttini E., Cainelli C. et al. Medically unexplained symptoms in the times of Covid-19 pandemic: A case-report. *Brain Behav Immun Health*. 2020;5:100073. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100073>.
- Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>.
- Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>.
- Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклашев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):60–80. <https://doi.org/10.17816/clinpract54851>.
- Shevlin M., Nolan E., Owczarek M., McBride O., Murphy J., Miller J.G. et al. COVID-19-related anxiety predicts somatic symptoms in the UK population. *Br J Health Psychol*. 2020;25(4):875–882. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12430>.
- Askin O., Altunkalem R.N., Altiniskin D.D., Uzuncakmak T.K., Tursen U., Kutlubay Z. et al. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):13896. <https://doi.org/10.1111/dth.13896>.
- Mumm J.N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmaier T., Munker D. et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. 2020;78(4):624–628. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>.
- Дороженок И.Ю. Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):137–143. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/somatizirovannye-rasstroystva-affektivnogo-i-nevroticheskogo-registrov-v-usloviyah-pandemii-covid-19-razbory-klinicheskikh-sluchaev>.
- Ezdin S., Bayrak Ozdin S. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66(5):504–511. <https://doi.org/10.1177/0020764020927051>.
- Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk

- of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
28. Reyes R., Bono G., Finucane T. So-called Urinary Tract Infection in the Era of COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(9):1927–1928. <https://doi.org/10.1111/jgs.16685>.
 29. Mazza M.G., De Lorenzo R., Benedetti F., Conte C., Vai B., Bollettini I. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>.
 30. Shangguan F., Quan X., Qian W., Zhou C., Zhang C., Zhang X.Y., Liu Z. Prevalence and correlates of somatization in anxious individuals in a Chinese online crisis intervention during COVID-19 epidemic. *J Affect Disord.* 2020;277:436–442. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.035>.
 31. Javelot H., Weiner L. Panic and pandemic: Review of the literature on the links between panic disorder and the SARS-CoV-2 epidemic. *Encephale.* 2020;46(3S):93–98. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.05.010>.
 32. Goldberg J.F. Psychiatry's niche role in the COVID-19 pandemic. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3):20com13363. <https://doi.org/10.4088/jcp.20com13363>.
 33. Jeste D.V., Lee E.E., Cacioppo S. Battling the modern behavioral epidemic of loneliness: Suggestions for research and interventions. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(6):553–554. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0027>.
 34. Васильева А.В. Использование мобильного приложения «НевроСканер» в диагностике тревожных расстройств и выборе терапии. *Лечящий врач.* 2020. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437807>.
 35. Васильева А.В. Актуальные проблемы диагностики депрессивных расстройств. *Лечящий врач.* 2020. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705>.
 36. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. (ред.). *Психиатрия. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Psichiatria/book_4454/Psichiatriya_Natsionalnoe_rukovodstvo_2-e_iздание-Aleksandrovskiy_YuA_Neznanov_NG-2018-pdf.
 37. Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(Sup1):46–52. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1492736>.
 38. Le Doux J.E., Pine D.S. Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. *Am J Psychiatry.* 2016;173(11):1083–1093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>.
 39. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. *Клиническая иммунология пограничных психических расстройств.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 249 с. Режим доступа: <http://www.medlan.samara.ru:8006/getmacro.asp?base=2&var=992>.
 40. Чехонин В.П., Гурина О.И., Александровский Ю.А., Новиков Д.Д., Мороз И.Н. Характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных с различными формами астенических расстройств. *Иммунология.* 2003;(4):238–242.
 41. Самотреува М.А., Ясеневская А.Л., Цибизова А.А., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Тюренков И.Н. Нейроиммунонеондрокринология: современные представления о молекулярных механизмах. *Иммунология.* 2017;38(1):49–59. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59>.
 42. Майрова М.А., Петрова Н.Н., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2020;(1):8–19. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-1-8-19>.
 43. Besedovsky H.O., del Rey A., Sorkin E. Neuroendocrine immunoregulation. In: Fabris N., Garaci E., Hadden J., Mitchison N.A. (eds.). *Immunoregulation.* Springer, Boston; 1983. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4547-3_20.
 44. Ellul P., Mariotti-Ferrandiz E., Leboyer M., Klatzmann D. Regulatory T-cells as supporters of psychoimmune resilience: toward immunotherapy of major depressive disorder. *Front Neurol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00167>.
 45. Eusden J., Danese A., Lewis C.M., Maughan B. A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders – New perspectives from the National Child Development Study. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0173015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173015>.
 46. Himmerich H., Patsalos O., Lichtblau N., Ibrahim M.A.A., Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges and open questions. *Front Psychiatry.* 2019;10:30. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00030>.
 47. Sharif K., Watad A., Coplan L., Lichtblau N., Krosser A., Lichtblau M. et al. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: an overlooked association. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):967–983. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.005>.
 48. Quagliato L.A., Nardi A.E. Cytokine alterations in panic disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;228:91–96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.094>.
 49. Zorn J.V., Schür R.R., Boks M.P., Kahn R.S., Joëls M., Vinkers C.H. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;77:25–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.036>.
 50. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
 51. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):327–331. <https://doi.org/10.23812/conti-e>.
 52. Kim H.C., Yoo S.Y., Lee B.H., Lee S.H., Shin H.S. Psychiatry findings in suspected and confirmed Middle East Respiratory Syndrome patients quarantined in hospital: a retrospective chart analysis. *Psychiatry Investig.* 2018;15(4):355–360. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.10.25.1>.
 53. Kim S.W., Su K.P. Using psychoneuroimmunity against COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87:4–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.025>.
 54. Asmundson G.J.G., Taylor S. Coronaphobia: fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord.* 2020;70:102196. <https://doi.org/10.1016%2Fj.janxdis.2020.102196>.
 55. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Гребенюков С.В., Колесова Ю.П. Критерии и алгоритм диагностики панического расстройства. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2015;(2):3–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?asp?id=24037308>.
 56. Watanabe N., Churchill R., Furukawa T.A. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD005335. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005335.pub2>.
 57. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Мизинова Е.Б., Белан Р.М. Критерии и алгоритм диагностики тревожно-фобических расстройств. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2015;(4):117–122. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25510035>.
 58. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Чехлать Е.И., Лукошина Е.П. Критерии и алгоритм диагностики генерализованного тревожного расстройства. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2015;(3):124–130. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24999302>.
 59. Сиволап Ю.П. Паническое расстройство: клинические феномены и возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4):112–116. <https://doi.org/10.17116/jnev-ro20171174112-116>.
 60. Горбунова А.А., Колюцкая Е.В. Паническое расстройство и аффективная патология (аспекты коморбидности). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(10):9–13. Режим доступа: <https://www.mediaphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/downloads/ru/031997-72982014102>.
 61. Eaton W.W., Bienvenu O.J., Miloyan B. Specific phobias. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(8):678–686. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30169-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30169-X).
 62. Dutheil F., Mondillon L., Navel V. PTSD as the second tsunami of the SARS-CoV2 pandemic. *Psychol Med.* 2020;1–2. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001336>.
 63. Cuijpers P., Gentili C., Banos R.M., Garcia-Campayo J., Botella C., Cristea I.A. Relative effects of cognitive and behavioral therapies on generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and panic disorder: A meta-analysis. *J Anxiety Disord.* 2016;43:79–89. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.09.003>.
 64. Olthuis J.V., Watt M.C., Bailey K., Hayden J.A., Stewart S.H. Therapist-supported Internet cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(5):CD011565. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011565>.
 65. Bandelow B., Baldwin D.S., Zwanzer P. Pharmacological treatment of panic disorder. *Mod Trends Pharmacopsychiatry.* 2013;29:128–143. <https://doi.org/10.1159/000351953>.
 66. Bandelow B., Boerner J.R., Kasper S., Linden M., Wittchen H.U., Möller H.J. The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Dtsch Arztbl Int.* 2013;110(17):300–309. <https://doi.org/10.3238/arztbl.2013>.
 67. Костюченко С. Рекомендации по диагностике и лечению тревожных расстройств. *NeuroNews.* 2014;(8):51–56. Режим доступа: [https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2014/8\(63\)/4884510310.pdf](https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2014/8(63)/4884510310.pdf).
 68. Lewis S. *Crisis intervention handbook assessment, treatment, and research.* 3rd ed. Available at: https://www.researchgate.net/publication/259971736_crisis_intervention_handbook_assessment_treatment_and_research_3rd_ed.
 69. Лихи Р. *Свобода от тревоги. Справься с тревогой, пока она не расправилась с тобой.* СПб.: Питер; 2017. Режим доступа: <https://mybook.ru/author/robert-lihi/svoboda-ot-trevogi-spravysa-s-trevogoj-poka-ona-ne/read/>
 70. Незнанов Н.Г., Карабасарский Б.Д. (ред.). *Клиническая психотерапия в общей врачебной практике.* СПб.: Питер; 2008. Режим доступа: <http://padaread.com/?book=31761>.

71. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):300–302. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30073-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30073-0).
72. Троицкий М.С., Токарев А.Р., Паньшина М.В. Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(1): 61–70. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-15995>.
73. Walz L.C., Nauta M.H., Aan Het Rot M. Experience sampling and ecological momentary assessment for studying the daily lives of patients with anxiety disorders: a systematic review. *J Anxiety Disord*. 2014;28(8): 925–937. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.09.022>.
74. Keng S., Smoski M., Robins C. Effects of mindfulness on psychological health: A review of empirical studies. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(6):1041–1056. <https://doi.org/10.1016%2Fj.cpr.2011.04.006>.
75. Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003;2(4):15–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9284534>.
76. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. (ред.). *Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике*. М.: Литтера; 2014. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423501341.html>.
77. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77–84. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>.
78. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. (ред.). *Психиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/news/848>.
79. Васильева А.В., Караваева Т.А., Полторак С.В., Колесова Ю. П. Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016;(1):3–9. Режим доступа: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/download/158/119>.
80. Petőcz L. Pharmacologic effects of tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung*. 1993;63(2):79–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100112/>
81. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Павлова М.С. О вегетотропном эффекте Грандаксина при лечении невротических расстройств в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 1998;(10):76–85.
82. Вейн А.М., Артеменко А.Р., Окнин В.Ю., Поморцев И.В. Эффективность Грандаксина в коррекции психовегетативных расстройств. *Клиническая медицина*. 1999;(6):41–45. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=36215>.
83. Караваева Т.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю. Особенности психофармакотерапии онкологических больных с тревожными расстройствами. *Вопросы онкологии*. 2018;64(5):567–661. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-651-655>.
84. Негай Н.А., Распопова Н.И., Алтынбеков К.С., Джамантаева М.Ш., Логачева Н.Н. Тревожно-депрессивные расстройства адаптации в условиях эпидемии COVID-19. *Медицина (Алматы)*. 2020;(3–4):46–52. <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-46-52>.
85. Etkin A., Klemenhagen K.C., Dudman J.T., Rogan M.T., Henk R., Kandel E.R., Hirsch J. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*. 2004;44(6):1043–1055. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.006>.
86. Evans G.W., Swain J.E., King A.P., Wang X., Javanbakht A., Ho S.S. et al. Childhood Cumulative Risk Exposure and Adult Amygdala Volume and Function. *J Neurosci Res*. 2016;94(6):535–543. <https://doi.org/10.1002/jnr.23681>.
87. Gabard-Durnam L.J., Flannery J., Goff B., Gee D.G., Humphreys K.L., Telzer E. et al. The development of human amygdala functional connectivity at rest from 4 to 23 years: a cross-sectional study. *Neuroimage*. 2014;95:193–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.038>.
88. Скорик А.И., Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Аксенова И.О., Аристова Т.А., Пенчул Н.А., Бутома Б.Г. Психиатрическая мифология и проблема сотрудничества. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009;19(3):31–36. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/18/341>.
89. Поплавская О.В., Цыбуля Ю.В. Современные подходы к применению грандаксина (тофизопама) в терапии астенических состояний. *Лекарственный вестник*. 2017;11(1):32–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29332719>.
90. Van Gelder N., Peterman A., Potts A., O'Donnell M., Thompson K., Shah N., Oertelt-Prigione S. COVID-19: Reducing the risk of infection might increase the risk of intimate partner violence. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100348. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100348>.
91. Zhu Z., Xu S., Wang H., Liu Z., Wu J., Li G. et al. COVID-19 in Wuhan: Immediate Psychological Impact on 5062 Health Workers. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025338>.
92. Васильева А.В. Пандемия и адаптационные тревожные расстройства: возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):146–152. <https://doi.org/10.17116/jneuro2020120051146>.
93. Беспалов Ю.И., Беспалова Л.Ю., Адильханова К.А., Жексембина А.Е., Сейтказинова Н.Е., Каменская А.Н. Клинические особенности панических расстройств на фоне соматических заболеваний. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2019;(1):194–196. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39394445>.
94. Дюкова Г.М. Грандаксин в клинической практике. *Лечение нервных болезней*. 2005;2(16):25–29. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3098/>.
95. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н., Браун М.Дж. *Клиническая фармакология*. М.: Медицина; 1993. 669 с.
96. Мерjeevski С., Домбровски Р. Анксиолитики (производные бензодиазепинов). *Новости фармацевтики и медицины*. 1994;(4):71–76.
97. Мосолов С.Н. *Основы психофармакологии*. М.: Восток; 1996. 288 с. Режим доступа: <https://obuchalka.org/20200403119844/osnovy-psihofarmakoterapii-mosolov-s-n-1996.html>.
98. Артеменко А.Р., Окнин В.Ю. Грандаксин в лечении психовегетативных расстройств. *Лечение нервных болезней*. 2001;2(1):24–27.
99. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (Мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(9):44–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13123955>.
100. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. *Панические атаки. (неврологические и психофизиологические аспекты)*. СПб.; 1997. 304 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001774538>.
101. Bond A., Lader M. A comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(2):137–142. <https://doi.org/10.1007/BF00542458>.
102. Cassano G.B., Baldini Rossi N., Pini S. Psychopharmacology of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(3):271–285. <https://doi.org/10.31887%2FDCNS.2002.4.3%2Fgcassano>.
103. Стрелкова И. Эффективная терапия психовегетативных расстройств в неврологии. *Лечящий врач*. 2018. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15436917>.

References

1. Ivanova G.E., Balandina I.N., Bakhtina I.S., Belkin A.A., Belyaev A.F., Bodrova R.A. et al. Medical rehabilitation at a new coronavirus infection (COVID-19). *Fizicheskaya i rehabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya = Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2020;2(2):140–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.36425/rehab34231>.
2. Firsova L.D. Post-stress mental disorders in somatic practice. *Verkhnevolzhskiy medizinskiy journal = Upper Volga Medical Journal*. 2020;19(3):3–9. (In Russ.) Available at: <http://medjournal.tvergma.ru/474/>
3. Akimenko G.V., Kirina Yu.Yu., Natcheva L.V., Seledtsov A.M. Psychology of the epidemic: how a pandemic (Covid-19) affects the psyche of people. *Vestnik obschestvennykh i gumanitarnykh nauk = Bulletin of Social Sciences and Humanities*. 2020;14(4):45–54. (In Russ.) Available at: <https://hsbp.elpub.ru/jour/article/view/65#>
4. Kelland K. *U.N. warns of global mental health crisis due to COVID-19 pandemic*. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-mentalhealth/u-n-warns-of-global-mental-health-crisis-due-to-covid-19-pandemic-idUSKBN22Q0AQ>.
5. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
6. London R.T. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? *Chest physician*. 2020. Available at: <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/219612/coronavirus-updates/covid-19-leading-mental-illness-pandemic>.
7. Dong L., Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1616–1618. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200407>.
8. Arkhipova A.S., Radchenko D.A., Kozlova I.V., Peigin B.S., Gavrilova M.V., Petrov N.V. Specifics of Infodemic in Russia: From WhatsApp to the Investigative Committee. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny = Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*. 2020;6:231–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.14515/monitoring.2020.6.1778>.

9. Asmundson G.J.G., Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: What all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know. *J Anxiety Disord.* 2020;71:102211. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102211>.
10. Banerjee D. The COVID-19 outbreak: crucial role the psychiatrists can play. *Asian J Psychiatr.* 2020;50:102014. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102014>.
11. Bao Y., Sun Y., Meng S., Shi J., Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet.* 2020;395(10224):37–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30309-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30309-3).
12. Belskaya G.N., Aronov P.V. Human behavior in a unique extreme situation in a pandemic. *Vestnik Meditsinskogo stomatologicheskogo instituta.* 2020;(1):54–58 (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44416773>.
13. Belskaya G.N., Aronov P.V. The problem of maintaining the health and efficiency of medical staff in the context of COVID-19 pandemic. *Vestnik Meditsinskogo stomatologicheskogo instituta.* 2020;(1):42–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44416771>.
14. Negai N.A., Raspopova N.I., Altynbekov K.S., Dzamantayeva M.Sh., Logacheva N.N. Mixed Anxiety-depressive disorders in the presence of the COVID-19 epidemic. *Meditisina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2020; (3–4):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-46-52>.
15. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K., Krause P., Höfler M., Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl. 8:24–34. Available at: <https://europepmc.org/article/med/12044105>.
16. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
17. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34–39. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>.
18. Colizzi M., Bortolotto R., Silvestri M., Mondin F., Puttini E., Cainelli C. et al. Medically unexplained symptoms in the times of Covid-19 pandemic: A case-report. *Brain Behav Immun Health.* 2020;5:100073. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100073>.
19. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neural Sci.* 2020;413:116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>.
20. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020;77:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>.
21. Belopasov V.V., Yachou Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. The nervous system damage in COVID-19. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):60–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract34851>.
22. Shevlin M., Nolan E., Owczarek M., McBride O., Murphy J., Miller J.G. et al. COVID-19-related anxiety predicts somatic symptoms in the UK population. *Br J Health Psychol.* 2020;25(4):875–882. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12430>.
23. Askin O., Altunkalem R.N., Altiniskid D.D., Uzuncakmak T.K., Tursen U., Kutlubay Z. et al. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):13896. <https://doi.org/10.1111/dth.13896>.
24. Mumm J.N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmairer T., Munker D. et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol.* 2020;78(4):624–628. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>.
25. Dorozhenok I.Yu. Somatized disorders of affective and neurotic registers during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). *Nevrologiya, neropsichiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):137–143. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/somatizirovannye-rasstroystva-afektivnogo-i-nevroticheskogo-registro-v-usloviyah-pandemii-covid-19-razbory-klinicheskikh-sluchaev>.
26. Ezdin S., Bayrak Ozdin S. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry.* 2020;66(5):504–511. <https://doi.org/10.1177/0020764020927051>.
27. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
28. Reyes R., Bono G., Finucane T. So-called Urinary Tract Infection in the Era of COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(9):1927–1928. <https://doi.org/10.1111/jgs.16685>.
29. Mazza M.G., De Lorenzo R., Benedetti F., Conte C., Vai B., Bollettini I. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>.
30. Shangguan F., Quan X., Qian W., Zhou C., Zhang C., Zhang X.Y., Liu Z. Prevalence and correlates of somatization in anxious individuals in a Chinese online crisis intervention during COVID-19 epidemic. *J Affect Disord.* 2020;277:436–442. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.035>.
31. Javelot H., Weiner L. Panic and pandemic: Review of the literature on the links between panic disorder and the SARS-CoV-2 epidemic. *Encephale.* 2020;46(3S):93–98. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.05.010>.
32. Goldberg J.F. Psychiatry's niche role in the COVID-19 pandemic. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3):20com13363. <https://doi.org/10.4088/jcp.20com13363>.
33. Jeste D.V., Lee E.E., Cacioppo S. Battling the modern behavioral epidemic of loneliness: Suggestions for research and interventions. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(6):553–554. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0027>.
34. Vasilyeva A.V. Using the Neuroscanner mobile application in the diagnosis of anxiety disorders and the choice of therapy. *Lechashi Vrach.* 2020. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437807>.
35. Vasilyeva A.V. Actual problems of diagnosis of depressive disorders. *Lechashi Vrach.* 2020. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705>.
36. Aleksandrovskiy Yu.A., Neznanov N.G. (eds.). *Psychiatry. National leadership.* Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1008 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Psihiatriya/book_4454/Psihiatriya_Natsionalnoe_rukovodstvo_2-e_izdanie-Aleksandrovskiy_YuA_Neznanov_NG-2018-pdf.
37. Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(Sup1):46–52. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1492736>.
38. Le Doux J.E., Pine D.S. Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. *Am J Psychiatry.* 2016;173(11):1083–1093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>.
39. Alexandrovsky Y.A., Chekhonin V.P. *Clinical immunology of borderline mental disorders.* Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 249 p. (In Russ.) Available at: <http://www.medlan.samara.ru:8006/getmacro.asp?base=2&var=992>.
40. Chekhonin V.P., Gurina O.I., Aleksandrovskiy Yu.A., Novikov D.D., Moroz I.N. Cell and humoral immunity characteristics in different asthenia forms patients. *Immunologiya = Immunology.* 2003;(4):238–242. (In Russ.).
41. Samotrueva M.A., Yasenayvskaya A.L., Tsibizova A.A., Bashkina O.A., Galimzyanov H.M., Turenkov I.N. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunologiya = Immunology.* 2017;38(1):49–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59>.
42. Mayorova M.A., Petrova N.N., Stroev U.I., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Interrelation of auto-immune process, endocrine disorders and depression. *Obozrenie psichiatrii i meditsinskoy psichologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2020;(1):8–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-1-8-19>.
43. Besedovsky H.O., del Rey A., Sorkin E. Neuroendocrine immunoregulation. In: Fabris N., Garaci E., Hadden J., Mitchison N.A. (eds.). *Immunoregulation.* Springer, Boston; 1983. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4547-3_20.
44. Ellul P., Mariotti-Ferrandiz E., Leboyer M., Klatzmann D. Regulatory T-cells as supporters of psychoimmune resilience: toward immunotherapy of major depressive disorder. *Front Neurol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00167>.
45. Eusden J., Danese A., Lewis C.M., Maughan B. A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders – New perspectives from the National Child Development Study. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0173015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173015>.
46. Himmerich H., Patsalos O., Lichtblau N., Ibrahim M.A.A., Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges and open questions. *Front Psychiatry.* 2019;10:30. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00030>.
47. Sharif K., Watad A., Coplan L., Lichtbroun B., Krosser A., Lichtbroun M. et al. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: an overlooked association. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):967–983. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.005>.
48. Quagliato L.A., Nardi A.E. Cytokine alterations in panic disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;228:91–96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.094>.
49. Zorn J.V., Schür R.R., Boks M.P., Kahn R.S., Joëls M., Vinkers C.H. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;77:25–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.036>.
50. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
51. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritis S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):327–331. <https://doi.org/10.23812/conti-e>.
52. Kim H.C., Yoo S.Y., Lee B.H., Lee S.H., Shin H.S. Psychiatric findings in suspected and confirmed Middle East Respiratory Syndrome patients quarantined in hospital: a retrospective chart analysis. *Psychiatry Investig.* 2018;15(4):355–360. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.10.25.1>.

53. Kim S.W, Su K.P. Using psychoneuroimmunity against COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87:4–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.025>.
54. Asmundson G.J.G., Taylor S. Coronaphobia: fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord.* 2020;70:102196. <https://doi.org/10.1016%2Fj.janxdis.2020.102196>.
55. Karavaeva T.A., Vasilyeva A.V., Poltorak S.V., Grebenkov S.V., Kolesova Y.P. Criteria and algorithm for the diagnosis of panic disorder. *Obozrenie psichiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2015;(2):3–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24037308>.
56. Watanabe N., Churchill R., Furukawa T.A. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD005335. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005335.pub2>.
57. Karavaeva T.A., Vasilyeva A.V., Poltorak S.V., Mizinova E.B., Belan R.M. Diagnosis algorithm and criteria of anxiety disorders. *Obozrenie psichiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2015;(4):117–122. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25510035>.
58. Karavaeva T.A., Vasilyeva A.V., Poltorak S.V., Chehlaty E.I., Lukashkina E.P. Diagnostic algorithm and criteria of generalized anxiety disorder. *Obozrenie psichiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2015;(3):124–130. (In Russ.) Available at: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/45>.
59. Sivolap Yu.P. Panic disorder: clinical phenomena and treatment options. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(4):112–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174112-116>.
60. Gorbunova A.A., Kolutskaya E.V. Panic disorder and affective pathology (comorbidity aspects). *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(10):9–13. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psichiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/downloads/ru/031997-72982014102>.
61. Eaton W.W., Bienvenu O.J., Miloyan B. Specific phobias. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(8):678–686. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30169-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30169-X).
62. Dutheil F., Mondillon L., Navel V. PTSD as the second tsunami of the SARS-CoV-2 pandemic. *Psychol Med.* 2020;1–2. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001336>.
63. Cuijpers P., Gentili C., Banos R.M., Garcia-Campayo J., Botella C., Cristea I.A. Relative effects of cognitive and behavioral therapies on generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and panic disorder: A meta-analysis. *J Anxiety Disord.* 2016;43:79–89. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.09.003>.
64. Olthuis J.V., Watt M.C., Bailey K., Hayden J.A., Stewart S.H. Therapist-supported Internet cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(5):CD011565. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011565>.
65. Bandelow B., Baldwin D.S., Zwanzer P. Pharmacological treatment of panic disorder. *Mod Trends Pharmacopsychiatry.* 2013;29:128–143. <https://doi.org/10.1159/000351953>.
66. Bandelow B., Boerner J.R., Kasper S., Linden M., Wittchen H.U., Möller H.J. The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Dtsch Arztbl Int.* 2013;110(17):300–309. <https://doi.org/10.3238/arztbl.2013>.
67. Kostyuchenko S. Guidelines for the diagnosis and treatment of anxiety disorders. *NeuroNews.* 2014;(8):51–56. (In Russ.) Available at: 2014;(8):51–56. (In Russ.) Available at: [https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2014/8\(63\)/4884510310.pdf](https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2014/8(63)/4884510310.pdf).
68. Lewis S. *Crisis intervention handbook assessment, treatment, and research.* 3rd ed. Available at: https://www.researchgate.net/publication/259971736_crisis_intervention_handbook_assessment_treatment_and_research_3rd_ed.
69. Leahey R.L. *Anxiety free. Unravel Your Fears Before They Unravel You.* Hay House; 2009. Available at: <https://mybook.ru/author/robert-lihi/svoboda-ot-trevogi-spravysa-s-trevogoj-poka-ona-ne/read/>
70. Neznanov N.G., Karvassarskiy B.D. (eds.). *Clinical psychotherapy in general medical practice.* St Petersburg: Piter; 2008. (In Russ.) Available at: <http://padaread.com/?book=31761>.
71. Duan L., Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(4):300–302. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30073-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30073-0).
72. Troitsky M.S., Tokarev A.R., Panshina M.V. Possibilities of non-medicine and medicinal therapies of alert disorders (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Journal of New Medical Technologies.* 2018;25(1):61–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-15995>.
73. Walz L.C., Nauta M.H., Aan Het Rot M. Experience sampling and ecological momentary assessment for studying the daily lives of patients with anxiety disorders: a systematic review. *J Anxiety Disord.* 2014;28(8):925–937. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.09.022>.
74. Keng S., Smoski M., Robins C. Effects of mindfulness on psychological health: A review of empirical studies. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(6):1041–1056. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.04.006>.
75. Martyushev-Poklad A.V., Voronina T.A. Stress-limiting systems and neuronal plasticity in the pathogenesis of mental and neurological disorders. *Obozrenie po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2003;2(4):15–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9284534>.
76. Alexandrovskiy Yu.A., Neznanov N.G. (eds.). *Rationalnaya pharmacoterapia v psichiatricheskoi praktike.* Moscow: Literra; 2014 (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423501341.html>.
77. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):77–84. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>.
78. Alexandrovskiy Yu.A., Neznanov N.G. *Psychiatria. National guideline.* Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/news/848>.
79. Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Poltorak S.V., Kolesova Y.P. Principles and algorithms of neurotic level anxiety disorders (anxiety-phobic, panic, generalized anxiety disorders psychopharmacological treatment). *Obozrenie psichiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2016;(1):3–9. (In Russ.) Available at: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/download/158/119>.
80. Petócz L. Pharmacologic effects of tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):79–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100112/>
81. Alexandrovskiy Yu.A., Avedisova A.S., Pavlova M.S. The vegetotropic effect of grandaxine in primary care neurotic disorders treatment. *Therapeuticeskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 1998;(10):76–85. (In Russ.)
82. Vein A.M., Artemenko A.P., Oknin V.Yu., Pomortsev I.V. Grandaxin efficacy in the psychovegetative disorders correction. *Klinicheskaya medicina = Clinical Medicine.* 1999;(6):41–45. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=36215>.
83. Karavaeva T.A., Vasileva A.V., Semiglazova T.Yu. Specific of the psychopharma-cotherapy in oncology patients with anxiety disorders. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 2018;64(5):567–661. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-651-655>.
84. Negai N.A., Raspopova N.I., Altynbekov K.S., Dzamantayeva M.Sh., Logacheva N.N. Mixed anxiety-depressive adaptation disorders in the presence of the covid-19 epidemic. *Meditisina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2020;(3–4):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-46-52>.
85. Etkin A., Klemenhagen K.C., Dudman J.T., Rogan M.T., Hen R., Kandel E.R., Hirsch J. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron.* 2004;44(6):1043–1055. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.006>.
86. Evans G.W., Swain J.E., King A.P., Wang X., Javanbakht A., Ho S.S. et al. Childhood Cumulative Risk Exposure and Adult Amygdala Volume and Function. *J Neurosci Res.* 2016;94(6):535–543. <https://doi.org/10.1002/jnr.23681>.
87. Gabard-Durnam L.J., Flannery J., Goff B., Gee D.G., Humphreys K.L., Telzer E. et al. The development of human amygdala functional connectivity at rest from 4 to 23 years: a cross-sectional study. *Neuroimage.* 2014;95:195–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.038>.
88. Skorik A.I., Kotsyubinsky A.P., Shejnilina N.S., Axyonova I.O., Aristova T.A., Penchul N.A., Butoma B.G. Psychiatric mythology and the issue of cooperation. *Sotsialnaya i klinicheskaya psichiatriya.* 2009;19(3):31–36. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/18/341>.
89. Poplavskaya O.V., Tsybulya Yu.V. Modern approaches to the use of grandaxinum (tofisopam) in therapy of asthenic states. *Lekarstvennyy vestnik.* 2017;11(1):32–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29332719>.
90. Van Gelder N., Peterman A., Potts A., O'Donnell M., Thompson K., Shah N., Oertelt-Prigione S. COVID-19: Reducing the risk of infection might increase the risk of intimate partner violence. *EClinicalMedicine.* 2020;21:100348. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100348>.
91. Zhu Z., Xu S., Wang H., Liu Z., Wu J., Li G. et al. COVID-19 in Wuhan: Immediate Psychological Impact on 5062 Health Workers. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025338>.
92. Vasileva A.V. Pandemic and mental adjustment disorders. Therapy options. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(5):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051146>.
93. Bespalov Y.I., Bespalova L.Y., Adilkhanova K.A., Jeksembina A.E., Seitkazanova N.E., Kamenskaya A.N. Clinical features of panic disorders on the background of somatic diseases. *Vestnik KazNNU.* 2019;(1):194–196. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39394445>.
94. Dyukova G.M. Grandaxin in clinical practice. *Lechenie nervnykh bolezney.* 2005;2(16):25–29. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3098/>
95. Laurence D.R., Bennett P.N., Brown M.J. *Clinical Pharmacology.* Churchill Livingstone ELBS; 1993.
96. Merzheevskiy S., Dombrovskiy R. Anxiolytics (benzodiazepine derivatives). *Novosti farmasevtiki i meditsiny.* 1994;(4):71–76. (In Russ.).
97. Mosolov S.N. *Fundamentals of psychopharmacology.* Moscow: Vostok; 1996. 288 p. (In Russ.) Available at: <https://obuchalka.org/20200403119844/osnovi-psifofarmakoterapii-mosolov-s-n-1996.html>.

98. Artemenko A.R., Oknin V.Yu. Grandaxin in the treatment of psychovegetative disorders. *Lechenie nervnykh bolezney*. 2001;2(1):24–27. (In Russ.).
99. Diukova G.M., Saksonova E.V., Golubev V.L. Grandaxin in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;109(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13123955>.
100. Veyn A.M., Dyukova G.M., Vorob'eva O.V., Danilov A.B. *Panic attacks (neurological and psychophysiological aspects)*. St Petersburg; 1997. 304 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001774538>.
101. Bond A., Lader M. A comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(2):137–142. <https://doi.org/10.1007/BF00542458>.
102. Cassano G.B., Baldini Rossi N., Pini S. Psychopharmacology of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(3):271–285. <https://doi.org/10.31887%2FDCNS.2002.4.3%2Fgcassano>.
103. Strelkova I. Effective therapy of psychovegetative disorders in neurology. *Lechashchi Vrach*. 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15436917>.

Информация об авторах:

Аронов Павел Владимирович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; info@fnkc-fmba.ru

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

Никифоров Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; narkolog.ipk@mail.ru

Information about the authors:

Pavel V. Aronov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 28, Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; info@fnkc-fmba.ru

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

Igor A. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 28, Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; narkolog.ipk@mail.ru

Клинические аспекты применения препаратов мелатонина

С.Л. Центерадзе[✉], ORCID: 0000-0002-3655-625X, s.tsenteradze@mail.ru

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

Университетская клиническая больница № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 1

Резюме

С момента открытия мелатонина до наших дней результаты многоцентровых клинических исследований демонстрируют широкие возможности этого адаптогена. Мелатонин – это нейропептид, синтезирующийся главным образом маленькой мозговой железой эпифизом и обладающий уникальным влиянием на организм человека и животных. С помощью мелатонина эпифиз участвует в организации суточного периодизма и в регуляции циклических процессов, выступая посредником между пейсмекерным механизмом супрахиазматических ядер (СХЯ) и периферическими органами. Эпифиз вместе с СХЯ гипоталамуса входит в систему так называемых биологических часов организма, играющих ключевую роль в механизмах регуляции биологических часов через циркадные ритмы и старение. Вначале мелатонин считался гормоном, участвующим только в синхронизации механизмов циркадного ритма в организме, однако позже было установлено, что кроме этой гормональной функции он принимает участие в регуляции сезонного цикла у животных и человека.

На сегодняшний день препараты мелатонина показали высокую эффективность и безопасность при различных нарушениях сна и бодрствования независимо от их генеза, дезорганизации суточных ритмов, расстройствах адаптации при стрессе, быстрой смене часовых поясов, при сменной работе и в комплексной терапии пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

В статье рассматриваются мультимодальные возможности мелатонина, в т. ч. адаптогенное, биоритмогенное, снотворное, иммуностимулирующее, антиоксидантное действия. Определена роль мелатонина в лечении различных расстройств центральной нервной системы, в т. ч. при нейродегенеративных заболеваниях.

В обзоре подчеркивается большое количество разнообразных эффектов мелатонина и открываются важные перспективы для измерения мелатонина в качестве биомаркера для раннего выявления различных заболеваний, а также их последующего наблюдения.

Ключевые слова: мелатонин, биологические ритмы, клиническое применение, безопасность, эффективность

Для цитирования: Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Клинические аспекты применения препаратов мелатонина. *Медицинский совет*. 2021;(10):80–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-80-84>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic aspects of melatonin applications

Sergo L. Tsenteradze[✉], ORCID: 0000-0002-3655-625X, s.tsenteradze@mail.ru

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

University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

The results of multicenter clinical trials show the broad potential of melatonin since discovery of this adaptogen to the present day. Melatonin is a neuropeptide that is synthesized mainly in the small brain gland, the pineal gland, and has a unique effect in humans and animals. Using melatonin, the pineal gland participates in the organization of circadian periodism and regulation of cyclic processes, acting as an intermediary between the pacemaker mechanism of the suprachiasmatic nuclei (SCN) and peripheral organs. The pineal gland and the SCN of the hypothalamus form part of the system of the so-called biological clock of the body, which plays a key role in the mechanisms of regulation of the biological clock via circadian rhythms and ageing. Initially, melatonin was only considered a hormone involved in the synchronization of the mechanisms of the circadian rhythm, but later it was found that, in addition to this hormonal function, it takes part in the regulation of the seasonal cycle in animals and humans.

At present, melatonin drugs have shown high efficacy and safety in various sleep-wake disorders regardless of their genesis, disorganization of circadian rhythms, stress adjustment disorders, rapid change of time zones, shift work and in complex therapy of patients with cerebrovascular diseases.

The article considers the multimodal capabilities of melatonin, including adaptogenic, biorhythmic, hypnotic, immunostimulating, antioxidant effects. The role of melatonin in the treatment of various central nervous system disorders, including neurodegenerative diseases, has been determined.

The review emphasizes the wide-ranging effects of melatonin and offers great opportunities for measuring melatonin as a biomarker for early detection and follow-up of various diseases.

Key words: melatonin, biological rhythms, clinical applications, safety, efficiency

For citation: Tsenteradze S.L., Poluektov M.G. Therapeutic aspects of melatonin applications. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2021;(10):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-80-84>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин (N-ацетил-метокситриптамин) был открыт и выделен в 1985 г. Аароном Лернером и его коллегами из Йельского университета. А. Лернер, занимавшийся изучением природы витилиго, обратил внимание на то, что измельченные эпифизы коров, помещенные в банку с говядиной, в течение 30 мин обесцвечивают их кожу настолько, что можно было наблюдать за работой сердца и кишечника животных [1]. С этого времени началось детальное изучение основных этапов синтеза мелатонина.

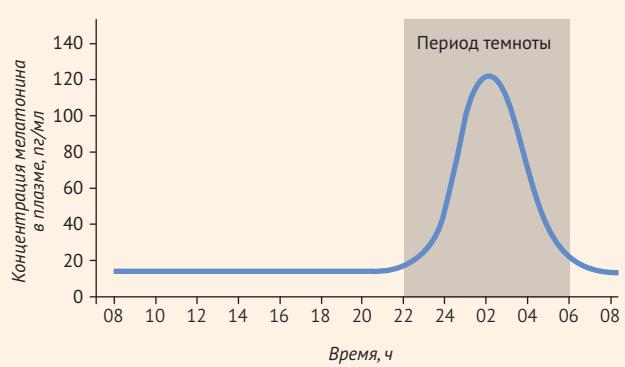
В организме человека мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающего с пищей, которая участвует в синтезе нейромедиатора серотонина, а он в свою очередь под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин. После синтеза мелатонин быстро попадает в системный кровоток и достигает центральных и периферических тканей-мишеней [2].

Синтез и секреция мелатонина усиливаются в темноте (почти 80% мелатонина синтезируется ночью) и подавляются светом. Световая информация передается от сетчатки к шишковидной железе через супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса. Секреция мелатонина начинается вскоре после захода солнца, достигает пика в середине ночи (между 2 и 4 часами утра) и постепенно снижается во второй половине ночи. В ночное время его концентрация в сыворотке крови колеблется от 80 до 120 пг/мл, а в светлое время суток – от 10 до 20 пг/мл [3] (рис. 1).

Кроме эпифиза существуют так называемые экстрапирамидные источники синтеза мелатонина, к которым относятся энteroхромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта, являющиеся основным депо серотонина (до 95% всего эндогенного серотонина) – предшественника мелатонина [4]. К нейроэндокринным клеткам, синтезирующими мелатонин, также относятся клетки воздухоносных путей,

Рисунок 1. Циркадный профиль концентрации мелатонина в плазме

Figure 1. Circadian plasma melatonin profile



легких, коркового слоя почек, надпочечников, подпеченочной капсулы, параганглиев, яичников, эндометрия, предстательной железы, плаценты, желчного пузыря и внутреннего уха. Помимо этого обнаружен синтез мелатонина и в нейроэндокринных клетках: тучных, лимфоцитах, тромбоцитах, эозинофильных лейкоцитах, в тимусе, поджелудочной железе, сетчатке глаза, эндотелиальных клетках. Примечательно, что секреция мелатонина в экстрапирамидальных источниках в 400 раз превышает количество синтезированного мелатонина в шишковидной железе [5].

Мелатонин у новорожденных млекопитающих имеет материнское происхождение. Во время беременности он легко проникает через плаценту. Количество мелатонина в грудном молоке человека также следует циркадному ритму: высокий уровень в ночное время и неопределенный – в течение дня [6].

Концентрации мелатонина в сыворотке крови значительно варьируются с возрастом. Младенцы секрецируют очень мало мелатонина. Ритм собственной секреции мелатонина устанавливается примерно в 3-месячном возрасте при типичном развитии. У детей от 3 лет наблюдается стабилизация ритма сна и бодрствования, что соответствует регулярному ритму секреции мелатонина. Пики ночной концентрации наиболее высоки в возрасте от 4 до 7 лет, а затем постепенно снижаются [7].

После перорального приема максимальная концентрация мелатонина в плазме достигается в течение 60 мин (нормальный диапазон – 20–90 мин) [8]. Прием обычной дозы (например, от 1 до 5 мг) позволяет в течение часа достичь концентрации мелатонина в плазме в 10–100 раз выше значения физиологического ночной пика.

Мелатонин быстро метаболизируется в печени и экскретируется с мочой. У человека основным метаболитом мелатонина является 6-гидроксимелатонинсульфат, содержание которого позволяет косвенно судить о продукции мелатонина эпифизом: его концентрация в моче хорошо коррелирует с общим уровнем мелатонина в крови в течение периода сбора образцов, отставая от времени продукции мелатонина в эпифизе на 1–2 ч [9].

Мелатонин – редкий пример гормона, у которого имеются как мембранные, так и ядерные рецепторы. У млекопитающих имеется два мембранных рецептора мелатонина: MTNR1A (MT1), экспрессирующийся в основном на клетках передней доли гипофиза и СХЯ, но также присутствующий во многих периферических органах, и MTNR1B (MT2), экспрессирующийся в некоторых других участках мозга, в сетчатке и в легких [10]. Недавно открытые ядерные рецепторы мелатонина относятся к подсемейству RZR/ROR ретиноидных рецепторов. Видимо, через них опосредуются многие иммуностимулирующие и противоопухолевые влияния мелатонина [11].

В результате проведенных исследований определены основные функции этого гормона. Мелатонин является одним из ключевых медиаторов влияния эпифиза на эндокринную, иммунную и другие системы организма, включая регуляцию цикла «сон – бодрствование», поэтому иногда его называют гормоном сна. Далее представляем основные эффекты мелатонина на организм.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

Способность поддерживать 24-часовой суточный ритм является фундаментальной функцией циркадианной системы, позволяющей организму адаптироваться к условиям окружающей среды. Одним из основных регуляторов циркадианых ритмов является мелатонин. В течение дня свет, попадающий на сетчатку, активирует ее светочувствительные ганглиозные клетки, информация от которых передается через ретиногипоталамический тракт и далее – в СХЯ. Сигналы из СХЯ передаются в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, после чего в составе интермедиолатерального столба спинного мозга доходят до верхнего шейного ганглия. Симпатические постганглионарные норадренергические волокна иннервируют мелатонин-секретирующие клетки в эпифизе. Норадреналин действует на постсинаптические α_1 - и β_1 -адренорецепторы в клетках эпифиза, которые запускают синтез мелатонина. Возбуждение СХЯ под действием света вызывает не активацию, а торможение нейронов верхнего шейного узла. Соответственно они уменьшают выброс норадреналина, а эпифиз в ответ на это снижает секрецию мелатонина. Таким образом, в ночное время секреция мелатонина усиливается, а днем уменьшается (рис. 1).

У новорожденных шишковидная железа не функционирует в полной мере, и необходимый мелатонин они получают, как было сказано, с материнским молоком. Неслучайно его замена искусственными смесями способна приводить к нарушениям циркадианых ритмов и сна [12].

Помимо ритмоорганизующего эффекта, мелатонин обладает выраженным антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями. Антиоксидантные свойства мелатонина доказаны в многочисленных исследованиях. Более того, антиоксидантными свойствами обладает не только мелатонин, но и его метаболиты [13, 14].

Интенсивный окислительный стресс приводит к резкому снижению уровня циркулирующего мелатонина в результате его интенсивного потребления. Во времена недавней радиоактивной катастрофы в Японии мелатонин использовался для предотвращения повреждений тканей, вызванных ионизирующим излучением [15].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина заключается в связывании свободных радикалов и активации защитного фактора – глутатионпероксидазы, тем самым предотвращая повреждение ДНК, клеточных белков и липидов мембран [16].

Серии экспериментов показали тесную связь между регуляцией иммунитета и секрецией мелатонина. В частности при удалении эпифиза или химическом подавлении синтеза и секреции мелатонина в шишковидной

железе наблюдалась выраженная иммуносупрессия. Иммуносупрессивный статус при этом был обратим при назначении мелатонина [17]. Эффекты мелатонина на показатели иммунитета обусловлены его влиянием на синтез и секрецию иммунными клетками интерлейкина-4 и интерферона γ . Рядом исследователей показано, что мелатонин в условиях *in vitro* стимулирует секрецию интерлейкина-4 и интерферона γ человеческими моноцитами, лимфоцитами и спленоцитами через ядерный рецептор-опосредованный механизм [18].

Имеются данные о том, что мелатонин стимулирует рост бурой жировой ткани у крыс, которая способствует интенсивному термогенезу в условиях физической активности за счет экспрессии митохондриями адипоцитов белка UCP1, ответственного за сжигание калорий и генерацию тепла [19].

Также обсуждается влияние препаратов мелатонина на регуляцию костной массы. Результаты работы Н. Коутама *et al.* показали, что мелатонин стимулирует пролиферацию костных клеток и синтез коллагена I типа в остеоцитах и ингибирует резорбцию костной ткани за счет подавления RANKL-опосредованных остеокластов [20].

Секреция мелатонина оказывает ингибирующее влияние на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом человека. Такие данные наводят на мысль, что высокая концентрация мелатонина может быть фактором, препятствующим преждевременному половому созреванию. Снижение концентрации мелатонина может служить сигналом для гипоталамуса, который приводит к началу пубертатных изменений [21].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

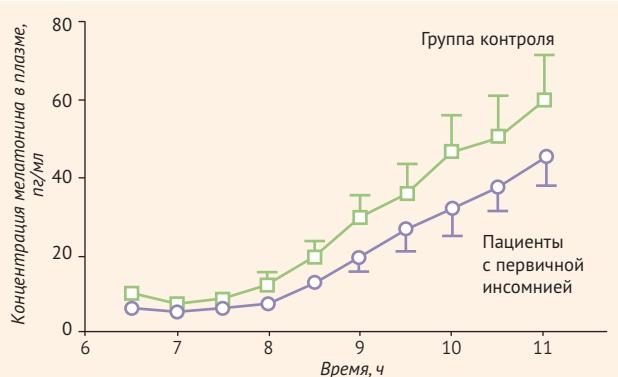
За годы изучения влияния мелатонина на различные системы организма доказан его положительный эффект на нервную, сердечно-сосудистую и психическую системы. В последнее время также активно обсуждается его иммуномодулирующее и противоопухолевое действия.

Сон имеет фундаментальное значение для психического и физического здоровья человека. Недостаток сна – серьезный фактор риска ожирения, диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и депрессии. Среди расстройств сна наиболее распространена инсомния, которая характеризуется в первую очередь трудностью инициации и поддержания сна, что приводит к низкому качеству дневной активности.

По результатам метаанализа, подготовленного на основании 109 исследований, показана высокая эффективность мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов при инсомнии. В отдельных исследованиях у больных наблюдалась в первую очередь снижение латентности сна, а также увеличение общего времени сна и его эффективность [22].

Роль мелатонина в развитии инсомнии подтверждается в исследовании М. Attenburrow *et al.*, которое показало, что больные с первичной инсомнией имели более низкие концентрации мелатонина в плазме по сравнению с группой контроля [23] (рис. 2). Также М. Jonas *et al.* установили,

● **Рисунок 2.** Количественная оценка концентрации мелатонина в плазме у больных с первичной инсомнией и без нее [23]
 ● **Figure 2.** Quantification of the level of plasma melatonin in patients with and without primary insomnia [23]



что для пациентов с артериальной гипертензией характерно снижение продукции мелатонина. Это может быть одной из причин отсутствия адекватного снижения артериального давления во время сна, несмотря на получаемую больными гипотензивную терапию. Основываясь на полученных результатах, авторы сделали вывод, что мелатонин играет значимую роль в нарушениях регуляции суточных ритмов артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией [24].

В последнее время активно изучается противоопухолевая активность мелатонина. Этой теме посвящены многочисленные опыты, в которых показана способность этого гормона тормозить злокачественный рост и потенцировать действие цитостатиков. Механизм противоопухолевого действия мелатонина до конца не изучен, но определены некоторые аспекты торможения опухолевого роста: активация Т-хелперов 1-го типа и увеличение продукции ряда цитокинов (интерлейкина-2, 6 и интерферона γ) [25].

В исследованиях было показано, что ежедневное введение мелатонина компенсирует неблагоприятные эффекты хронического стресса у мышей [26]. При этом монотерапия мелатонином у человека по всей видимости не является эффективной стратегией лечения депрессии. Мелатонин может корректировать распорядок цикла «сон – бодрствование» и увеличивать длительность сна у пациентов с большим депрессивным расстройством, но не оказывает более специфичных антидепрессивных эффектов. Однако добавление хронобиотических препаратов, таких как мелатонин, к современным антидепрессантам может повысить эффективность терапии [27].

В исследовании Z. Pei et al. показано, что введение мелатонина после экспериментального инсульта у животных снижает объем пораженного участка [28]. По мнению ученых, нейропротективный эффект мелатонина реализуется в первую очередь благодаря его антиоксидантным свойствам. Основным местом образования и воздействия активных форм кислорода и азота являются митохондрии клеток, в которых синтезируется АТФ. Мелатонин оказывает прямое или косвенное воздействие на активные формы кислорода, переводя сам радикал в менее активное соединение, либо снижает активность ферментов, под влиянием которых усиливается выработка свободных радикалов [29].

В ряде исследований мелатонин продемонстрировал нейропротективный эффект при нейродегенеративных заболеваниях. Мелатонин уменьшает токсичность β -амилоида и предотвращает гибель клеток в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера, а также уменьшает окислительный стресс в моделях болезни Паркинсона [30].

Все терапевтические эффекты естественного мелатонина реализованы в готовых таблетированных формах. Отечественный препарат мелатонина Соннован – пример эффективного и безопасного лекарственного средства, применяемого при различных расстройствах сна. Препарат Соннован (ЗАО «Канонфарма Продакшн») является полным аналогом естественного мелатонина, идентичным по химической структуре и фармакологическому профилю другим мелатонин-содержащим препаратам. Он относится к группе адаптогенных средств, регулирует цикл «сон – бодрствование», нормализует ночной сон, улучшает интеллектуально-мнестические функции и положительно влияет на эмоционально-личностную сферу.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ МЕЛАТОНИНА

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали токсичность перорального мелатонина. Исследуемые были распределены на две группы: пациенты, которые получали 10 мг мелатонина, и группа контроля, в которой принимали плацебо. Оценка проводилась при помощи полисомнографического исследования, шкал для субъективной оценки качества сна и биохимического тестирования. В результате наблюдения различий между группами по профилю безопасности выявлено не было [31].

В другом клиническом исследовании оценивали безопасность высоких доз внутривенного мелатонина. Сравнивали людей, которые принимали 10 мг и 100 мг мелатонина соответственно. По данным анализа, где оценивали скорости реакции и субъективные ощущения побочных эффектов, достоверных отличий при приеме разных доз мелатонина получено не было [32]. Было показано, что кратковременное употребление мелатонина безопасно даже в очень высоких дозах. Однако в некоторых исследованиях при длительном применении препаратов мелатонина испытуемые предъявляли жалобы на избыточную дневную сонливость, хотя ни в одном из них уровень сонливости не превышал показателей плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкие возможности клинического применения препаратов мелатонина, показания к их назначению пока ограничиваются лечением различных нарушений сна. Учитывая мультимодальное действие мелатонина на разные системы организма, имеются перспективы для использования его препаратов и при других формах патологии.

Поступила / Received 28.05.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2021
 Принята в печать / Accepted 16.06.2021



Список литературы / References

1. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H., Mori W. Isolation of Melatonin, the Pineal Gland Factor that Lightens Melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80(10):2587. <https://doi.org/10.1021/ja01543a060>.
2. Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-Methylation of N-Acetylserotonin to Melatonin. *Science.* 1960;131(3409):1312. <https://doi.org/10.1126/science.131.3409.1312>.
3. Karasek K, Winczyk K. Melatonin in Humans. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(5): 19–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218758/>.
4. Bubenik G.A. Gastrointestinal Melatonin: Localization, Function, and Clinical Relevance. *Dig Dis Sci.* 2002;47(10):2336–2348. <https://doi.org/10.1023/a:1020107915919>.
5. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The Cutaneous Serotonergic/Melatonergic System: Securing a Place under the Sun. *FASEB J.* 2005;19(2):176–194. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2079rev>.
6. Adan A, Archer S.N., Hidalgo M.P., Di Milia L., Natale V., Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiol Int.* 2012;29(9):1153–1175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>.
7. Waldhauser F., Weiszemberger G., Frisch H., Zeitlhuber U., Waldhauser M., Wurtman R.J. Fall in Nocturnal Serum Melatonin during Prepuberty and Pubescence. *Lancet.* 1984;1(8373):362–365. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90412-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90412-4).
8. Waldhauser F., Saletu B., Trinchart-Lugan I. Sleep Laboratory Investigations on Hypnotic Properties of Melatonin. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100(2): 222–226. <https://doi.org/10.1007/BF02244410>.
9. Lynch H.J., Wurtman R.J., Moskowitz M.A., Archer M.C., Ho M.H. Daily Rhythm in Human Urinary Melatonin. *Science.* 1975;187(4172):169–171. <https://doi.org/10.1126/science.1167425>.
10. Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and Pharmacology of Melatonin in Relation to Biological Rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009;61(3):383–410. [https://doi.org/10.1016/j.phrs.09\)70081-7](https://doi.org/10.1016/j.phrs.09)70081-7).
11. Becker-André M., Wiesenberg I., Schaefer-Wiemers N., André E., Missbach M., Saurat J.H., Carlberg C. Pineal Gland Hormone Melatonin Binds and Activates an Orphan of the Nuclear Receptor Superfamily. *J Biol Chem.* 1994;269(46):28531–28534. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)61934-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)61934-4/pdf).
12. Bubenik G.A., Konturek S.J. Melatonin and Aging: Prospects for Human Treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(1):13–19. Available at: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/02_11/pdf/13_02_11_article.pdf.
13. Poeggeler B. Melatonin, Aging, and Age-Related Diseases: Perspectives for Prevention, Intervention, and Therapy. *Endocrine.* 2005;27(2):201–212. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:201>.
14. Oaknin-Bendahan S., Anis Y., Nir I., Zisapel N. Effects of Long-Term Administration of Melatonin and a Putative Antagonist on the Ageing Rat. *Neuroreport.* 1995;6(5):785–788. <https://doi.org/10.1097/00001756-19950327-00020>.
15. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Tan D.X., Acuna-Castroviejo D., Qin L., Yang S.F., Xu K. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):843. <https://doi.org/10.3390/ijms18040843>.
16. Fahn S., Cohen G. The Oxidant Stress Hypothesis in Parkinson's Disease: Evidence Supporting It. *Ann Neurol.* 1992;32(6):804–812. <https://doi.org/10.1002/ana.410320616>.
17. Carrillo-Vico A., Reiter R.J., Lardone P.J., Herrera J.L., Fernández-Montesinos R., Guerrero J.M., Pozo D. The Modulatory Role of Melatonin on Immune Responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(5):423–431. Available at: <https://europepmc.org/article/med/16729718>.
18. Hruscu M.L. Modulatory Factors of Circadian Phagocytic Activity. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1057:403–430. <https://doi.org/10.1196/annals.1356.032>.
19. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson C.W., Yellon S.M., Matsumoto A.M. Daily Melatonin Administration at Middle Age Suppresses Male Rat Visceral Fat, Plasma Leptin, and Plasma Insulin to Youthful Levels. *Endocrinology.* 1999;140(2):1009–1012. <https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6674>.
20. Koyama H., Nakade O., Takada Y., Kaku T., Lau K.H. Melatonin at Pharmacologic Doses Increases Bone Mass by Suppressing Resorption through Down-Regulation of the RANKL-Mediated Osteoclast Formation and Activation. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1219–1229. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.7.1219>.
21. Silman R. Melatonin and the Human Gonadotrophin-Releasing Hormone Pulse Generator. *J Endocrinol.* 1991;128(1):7–11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1280007>.
22. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J., Norrie G., Zhdanova I., Ben-Shushan A., Ford I. Effects of Exogenous Melatonin on Sleep: A Meta-Analysis. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):41–50. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.06.004>.
23. Attenburrow M.E., Dowling B.A., Sharpley A.L., Cowen P.J. Case-Control Study of Evening Melatonin Concentration in Primary Insomnia. *BMJ.* 1996;312(7041):1263–1264. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1263>.
24. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N., Laudon M., Grossman E. Impaired Nocturnal Melatonin Secretion in Non-Dipper Hypertensive Patients. *Blood Press.* 2003;12(1):19–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699131/>.
25. Miller S.C., Pandi-Perumal S.R., Esquifino A.I., Cardinali D.P., Maestroni G.J. The Role of Melatonin in Immuno-Enhancement: Potential Application in Cancer. *Int J Exp Pathol.* 2006;87(2):81–87. <https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x>.
26. Carman J.S., Post R.M., Buswell R., Goodwin F.K. Negative Effects of Melatonin on Depression. *Am J Psychiatry.* 1976;133(10):1181–1186. <https://doi.org/10.1176/ajp.133.10.1181>.
27. Jagota A., Mattam U. Daily Chronomics of Proteomic Profile in Aging and Rotenone-Induced Parkinson's Disease Model in Male Wistar Rat and Its Modulation by Melatonin. *Biogerontology.* 2017;18(4):615–630. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9711-y>.
28. Pei Z., Pang S.F., Cheung R.T. Administration of Melatonin after Onset of Ischemia Reduces the Volume of Cerebral Infarction in a Rat Middle Cerebral Artery Occlusion Stroke Model. *Stroke.* 2003;34(3):770–775. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000057460.14810.3E>.
29. Han F., Chen Y.X., Lu Y.M., Huang J.Y., Zhang G.S., Tao R.R. et al. Regulation of the Ischemia-Induced Autophagy-Lysosome Processes by Nitrosative Stress in Endothelial Cells. *J Pineal Res.* 2011;51(1):124–135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00869.x>.
30. Paul M.A., Gray G., Kenny G., Pigeau R.A. Impact of Melatonin, Zaleplon, Zopiclone, and Temazepam on Psychomotor Performance. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74(12):1263–1270. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/8945690>. Impact_of_Melatonin_Zaleplon_Zopiclone_and_Temazepam_on_Psychomotor_Performance.
31. Barchas J., DaCosta F., Spector S. Acute Pharmacology of Melatonin. *Nature.* 1967;214(5091):919–920. <https://doi.org/10.1038/214919a0>.
32. Andersen L.P., Werner M.U., Rosenkilde M.M., Fenger A.Q., Petersen M.C., Rosenberg J., Gögenur I. Pharmacokinetics of High-Dose Intravenous Melatonin in Humans. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(3):324–329. <https://doi.org/10.1002/jcpb.592>.

Информация об авторах:

Центерадзе Серго Леванович, врач-сомнолог, невролог отделения медицины сна, общебольничного медицинского персонала, Университетская клиническая больница № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 1; s.tsenteradze@mail.ru

Полуэктов Михаил Гурьевич, к.м.н., доцент, заведующий отделением медицины сна, Университетская клиническая больница № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 1; polouekt@mail.ru

Information about the authors:

Sergo L. Tsenteradze, Somnologist, Neurologist of the Department of Sleep Medicine, General Hospital Staff, University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; s.tsenteradze@mail.ru

Mikhail G. Poluektov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Sleep Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; polouekt@mail.ru

Некоторые факторы риска развития когнитивных нарушений у лиц с эпилепсией и новые возможности терапии

Н.В. Пизова¹✉, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов², ORCID: 0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

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

² Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республикаанская, д. 108/1

Резюме

Эпилепсия – широко распространенное хроническое неврологическое заболевание. Проблемы для людей, страдающих эпилепсией, выходят далеко за рамки эпилептических припадков. Сопутствующие заболевания при эпилепсии очень распространены и часто доставляют пациентам больше проблем, чем сами приступы. Хотя судороги являются наиболее ярким клиническим проявлением эпилепсии, люди с эпилепсией подвержены риску не только приступов, но и множества проблем со здоровьем. И дети, и взрослые, страдающие эпилепсией, часто жалуются на нарушения памяти. Принято считать, что нарушения когнитивных функций при эпилепсии многофакторны. К составляющим, ухудшающим когнитивные функции, относятся активные приступы и в частности генерализованные тонико-клонические приступы, черепно-мозговые травмы, структурная эпилепсия, а также медикаментозная терапия. Когнитивные нарушения очень часто присутствуют уже во время начала эпилепсии. Выявляемые когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией зависят от локализации эпилептического очага, частоты и типа приступов эпилепсии, изменений на интериктальной электроэнцефалограмме. У большинства пациентов с эпилепсией приступы можно контролировать с помощью противоэпилептических препаратов. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией представляет значительные трудности, поскольку отсутствует доказательность эффективности различных средств при когнитивных расстройствах. Представлены данные о новом российском противоэпилептическом препарате на основе фенозановой кислоты в составе комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее, способного улучшать когнитивные функции у пациентов с эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, сопутствующие заболевания, когнитивные нарушения, терапия, фенозановая кислота

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов А.В. Некоторые факторы риска развития когнитивных нарушений у лиц с эпилепсией и новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2021;(10):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-86-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Certain risk factors for the development of cognitive impairment in persons with epilepsy and new therapeutic options

Natalia V. Pizova¹✉, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov², ORCID: 0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

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

² Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Epilepsy is a common chronic neurological disease. The problems of people with epilepsy go well beyond epileptic seizures. Comorbidities in epilepsy are very common and often cause more problems to the patients than the seizures themselves. Although seizures are the most prominent clinical presentation of epilepsy, people with epilepsy are exposed to risk of not only seizures, but also of many health problems. Both children and adults with epilepsy often complain of memory impairment. It is commonly believed that cognitive dysfunction in epilepsy is multifactorial. The components that deteriorate cognitive functions include active seizures and especially generalized tonic-clonic seizures, traumatic brain injuries, structural epilepsy, and drug therapy. Cognitive dysfunction is very often present as far back as during the onset of epilepsy. The cognitive dysfunction detected in patients with epilepsy depend on the localization of the epileptic focus, the frequency and type of epileptic seizures, and changes in the interictal electroencephalogram. Seizures can be controlled with antiepileptic drugs in most patients with epilepsy. Therapy of cognitive dysfunction in patients with epilepsy presents significant difficulties, as there is no evidence of the efficacy of various drugs in cognitive disorders. The article presents a new Russian antiepileptic drug based on phenosanic acid as part of combination therapy in patients with partial epileptic seizures with or without secondary generalization, which can improve cognitive functions in patients with epilepsy.

Keywords: epilepsy, comorbidities, cognitive impairment, therapy, phenosanic acid

For citation: Pizova N.V., Pizov A.V. Certain risk factors for the development of cognitive impairment in persons with epilepsy and new therapeutic options. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-86-93>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является широко распространенным хроническим неврологическим расстройством и приводит к социальным, поведенческим, медицинским и экономическим последствиям. Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся повторяющимися приступами (с интервалом > 24 ч), одним приступом с высокой вероятностью рецидива (не менее 60%) или диагнозом синдрома эпилепсии [1]. Более 70 млн человек во всем мире страдают эпилепсией [2]. Подавляющее большинство пациентов с эпилепсией при адекватном лечении могут жить нормальной жизнью, однако у некоторых пациентов наблюдаются серьезные сопутствующие заболевания, такие как психические расстройства и когнитивные нарушения (КН). При длительно текущей эпилепсии КН наблюдаются примерно у 70–80% пациентов, а депрессивное настроение – у 60% [3, 4].

Исторически идея о том, что эпилепсия вызывает прогрессирующее снижение когнитивных функций, восходит к термину «эпилептическая деменция», который был введен в обращение на рубеже XIX в. Немецкий психиатр Эмиль Крепелин [5], а затем немецкий психиатр и невролог Освальд Бумке [5] писали об эпилептической деменции и эпилептическом характере. Э. Крепелин отмечал, что более чем у 50% пациентов с эпилепсией появляется ярко выраженная, странная форма слабоумия, которая характеризуется общей медлительностью и неуклюжестью всех психических способностей [5].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ, ФАКТОРЫ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Сейчас появляется все больше данных о том, что эпилепсия может быть связана с такими сопутствующими состояниями, как проблемы обучения, психологические и поведенческие расстройства. Коморбидные состояния различаются по типу и тяжести: от малозаметных трудностей в обучении до выраженных расстройств интеллектуальных и психических функций, таких как расстройства аутистического спектра, депрессии и проблемы с адаптацией в социуме. При постановке диагноза пациенту с эпилепсией важно, чтобы наличию коморбидных состояний уделялось должное внимание на раннем этапе с целью обеспечить их раннюю идентификацию, диагностику и должный контроль [1]. В современной классификации эпилепсии ILAE-2017 нейropsихологическая

коморбидность была включена в качестве неотъемлемой части диагноза эпилепсии [1]. Эксперты ILAE высказали серьезную озабоченность имеющей место недооценкой влияния коморбидных состояний на жизнь пациента, особенно при нетяжелых формах эпилепсии, таких как доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками и детской абсанской эпилепсией. Несмотря на доброкачественность в целом, доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками может ассоциироваться с преходящим или долговременным воздействием на когнитивную сферу [6].

Когнитивные и поведенческие нарушения могут предшествовать дебюту эпилепсии, появляясь после начала приступов, прогрессировать по мере развития заболевания [7]. Так, в обзоре, обобщающем 11 исследований с участием более 500 нелеченых взрослых пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, отмечено, что около 70% пациентов показали некоторый когнитивный дефицит при формальном тестировании с помощью психометрических тестов на внимание и память [8–10]. Следовательно, когнитивный скрининг при впервые возникшей эпилепсии должен стать рутинной оценкой, в т. ч. и для взрослого населения [10, 11]. Информация, касающаяся когнитивного статуса пациента в начале эпилепсии и до начала ее лечения, позволяет врачу отслеживать течение заболевания и связывать потенциальные изменения, которые могут произойти, с успехом или неудачей лечения, побочными эффектами противоэпилептических препаратов (ПЭП) и течением основной патологии.

КН при эпилепсии должны рассматриваться в рамках многофакторной модели, которая, помимо демографических характеристик пациента и типа эпилепсии, учитывает структурно-морфологические аспекты, вид и частоту приступов, изменения на межприступной электроэнцефалограмме (ЭЭГ), методы лечения, сопутствующие психические заболевания и индивидуальные особенности пациента [12–15]. Основные механизмы, связанные с развитием КН, включают оксидантный стресс, апоптоз, эксайтотоксичность, гибель нейронов, токсичность кальция, ишемию и истощение холин-акцептрансферазы [14, 16].

Структурные формы эпилепсии достаточно часто встречаются как в детской, так и во взрослой популяции, причем нередко у этих лиц имеются также когнитивные и поведенческие нарушения. Примерно четверть всех случаев детской эпилепсии возникает в связи с идентифицируемыми структурными поражениями головного мозга (детский церебральный паралич, метаболико-генетические энцефа-

лопатии). Пренатальные и перинатальные гипоксически-ишемические инсульты, а также пороки развития коры головного мозга являются наиболее частыми структурными поражениями, наблюдаемыми при детской эпилепсии. Другой причиной структурной (симптоматической) эпилепсии у детей служит черепно-мозговая травма (ЧМТ). В отдаленном периоде ЧМТ у детей и подростков могут наблюдаться неврологические, когнитивные, поведенческие, эмоциональные и социально-психологические последствия [17, 18]. После тяжелых ЧМТ у детей риск развития эпилепсии возрастает в 7 раз [19], при этом в случаях оценок по шкале комы Глазго 9 и ниже посттравматическая эпилепсия в дальнейшем развивается у 30–35% детей [20].

У взрослых можно ожидать увидеть другой спектр причин, среди которых наиболее распространены ишемический или геморрагический инсульты, церебральная гипоксия, нейроинфекции с поражением головного мозга, воспалительные заболевания головного мозга, аутоиммунные и дегенеративные заболевания [15, 21, 22]. Сообщалось, что на долю ишемического и геморрагического инсультов приходится около 11% всех случаев эпилепсии у взрослых и 45% случаев эпилепсии у лиц старше 60 лет [23]. Эпидемиологические исследования показали, что на посттравматическую эпилепсию приходится 10–20% симптоматической эпилепсии в общей популяции и 5% всех эпилепсий [24]. Недавно было установлено, что эпилепсия является частым сопутствующим заболеванием при различных формах основных нейрокогнитивных расстройств [25]. Изучение семейной болезни Альцгеймера неуклонно показывает, что судороги возникают примерно у половины пациентов [26]. Исследование J. Beagle et al. продемонстрировало кумулятивную вероятность развития приступов около 15% у пациентов с диффузной деменцией с тельцами Леви и 3% – у пациентов с лобно-височной дегенерацией [27]. Кроме того, у пациентов с эпилепсией также выше вероятность нейрокогнитивных расстройств в позднем возрасте [28]. С другой стороны, недавние результаты показывают, что пожилые люди с эпилепсией чаще страдают когнитивной дисфункцией и что между эпилепсией и деменцией может быть важная двунаправленная связь [29, 30]. Все эти и другие структурные изменения головного мозга ведут к развитию фокальных форм эпилепсии как у детей, так и взрослых.

Развитие и вид КН могут зависеть от локализации эпилептического очага [31]. Когнитивная дисфункция является очень распространенной и изнурительной коморбидностью у пациентов с височной эпилепсией [32, 33]. До 80% пациентов с височной эпилепсией демонстрируют нарушения по крайней мере в одной когнитивной области, чаще всего имеются нарушения речи или памяти [34, 35]. При любой локализации эпилепсии у пациентов нарушается способность к восприятию эмоциональной окраски речи и пониманию юмора [36], возможны нарушения долговременной памяти [37]. У большинства больных с теменной локализацией эпилептического очага выявляется дефицит памяти, вни-

мания и исполнительных функций, при этом показано, что в зависимости от стороны поражения некоторые функции могут нарушаться больше других [38].

В одном исследовании отмечено, что частые судороги тесно связаны со снижением памяти и ухудшением исполнительной функции [39]. Другое исследование сообщает, что длительные или повторяющиеся приступы могут вызывать или усугублять КН [40].

В течение всего процесса болезни продолжительность заболевания стала важным фактором КН у пациентов с эпилепсией. Доступные исследования показывают, что конкретные КН, такие как снижение памяти, внимания, исполнительной функции, способность называть имена и беглость речи, ухудшаются с течением болезни [41], но некоторые исследования показывают, что продолжительность заболевания не коррелирует с когнитивной дисфункцией, поскольку снижение когнитивных функций у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией не было обнаружено через 5 или 30 лет после постановки диагноза [42, 43].

Также было продемонстрировано, что генерализованный тип приступов оказывает значительное влияние на когнитивные функции пациентов с эпилепсией [41]. Существуют исследования, свидетельствующие, что КН у пациентов с абсансами более значительны, чем при других типах приступов [44].

Возраст – еще один фактор КН у больных эпилепсией. Различные исследования показали, что пожилые пациенты более склонны к очевидным нарушениям в области психомоторной скорости реакции [41], памяти и исполнительных функций. При исследовании 38 лиц в возрасте $65,21 \pm 7,87$ года (52,6% женщин) пожилые люди с эпилепсией продемонстрировали больший когнитивный дефицит, чем контрольная группа. КН были обнаружены во всех когнитивных сферах в группе с эпилепсией, в т.ч. 39,5% – с нарушением зрительной памяти, по 23,7% – с нарушением внимания и исполнительной функции, 18,4% – с зрительно-пространственными навыками и 15,8% – как с вербальной памятью, так и с речью. Политерапия и тревога повышали риск КН [45]. Возможные объяснения могут заключаться в следующем:

а) пациенты с эпилепсией имеют нормальное возрастное когнитивное снижение, поэтому у пожилых пациентов когнитивные функции относительно хуже;

б) пожилой возраст означает более длительное течение болезни, большее количество лекарств и лекарственных взаимодействий, большее число и выраженность сопутствующих патологий, изменение скорости метаболизма и естественную повышенную склонность к развитию КН.

Следовательно, необходимо уделять больше внимания когнитивной функции больных эпилепсией среднего и пожилого возраста и улучшать качество их жизни в будущем.

В последнее время депрессия и тревога считаются наиболее частыми психическими проблемами у больных эпилепсией. Депрессия и тревога распространены среди людей, страдающих эпилепсией: от 20 до 60% [46]. Связаны ли они с КН при эпилепсии, все еще исследуется. Показано, что депрессия тесно связана со снижением

скорости психомоторного развития [47, 48]. Кроме того, депрессия и тревога также могут усиливать побочные эффекты ПЭП и определять ее переносимость [49, 50].

КН не только связаны с припадками, но и регулярно регистрируются как побочные эффекты ПЭП. ПЭП старшего поколения, более высокие дозы ПЭП и полтерапия связаны с более серьезными общими побочными эффектами [51]. Также было показано, что каждый дополнительный препарат в схеме лечения может привести к снижению когнитивных функций [48, 52]. Лекарствами с наибольшим количеством клинических доказательств когнитивных побочных эффектов являются: топирамат, зонисамид, фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, дивалпроекс, клоназепам и лоразепам. К лекарствам, не имеющим убедительных клинических доказательств неблагоприятных когнитивных побочных эффектов, относились: леветирацетам, ламотриджин, оксикарбазепин, прегабалин, габапентин и лакозамид [51, 53, 54].

Таким образом, основные факторы развития КН у пациентов с эпилепсией можно определить в три группы: морфологические, клинические и демографические, функциональные (табл.) [12].

Основное предназначение ПЭП – снижение частоты и тяжести эпилептических припадков, причем эти препараты имеют оптимальный профиль побочных эффектов. На рынке доступно около 30 типов ПЭП в качестве препаратов первой, второй и третьей очереди в зависимости от типа приступов, возраста, физического состояния и текущего применения пациентом других лекарственных средств. Несмотря на огромный опыт и недавно обновленные рекомендации по контролю над приступами у пациентов с эпилепсией, есть относительно ограниченные данные о выборе ПЭП при когнитивных расстройствах. Противоэпилептическая терапия может позитивно влиять на когнитивные функции и поведение за счет контроля над приступами и редукции персистирующей интериктальной эпилептической активности и (или) за счет улучшения в эмоциональной сфере и сопутствующих психических расстройств. Анализ многочисленных экспериментальных и клинических данных позволяет оценить роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии и коморбидных нейропсихических нарушений [55].

Интенсификация процессов перекисного окисления липидов на фоне оксидативного стресса приводит к изменению структурной организации мембран (фосфолипидного состава, микровязкости и ионной проницаемости), нарушению функций мембраносвязанных ферментов и рецепторов, что приводит к развитию

пароксизмальных нарушений и нарушений психических функций, снижающих качество жизни пациентов.

Среди других лекарственных средств есть препараты с доказанной эффективностью в терапии КН. Единственными используемыми препаратами, одобренными FDA для лечения деменции, являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [56]. К препаратам с предполагаемой эффективностью в отношении КН можно отнести гинкго билоба, препараты с нейротрофическим действием (церебролизин, актовегин), холиномиметики (холина альфосцерат), производные спорыны (ницерголин), производные барвирка (винпоцетин), антиоксиданты, ноотропы. Витамины, минералы, полифенолы были связаны с предотвращением когнитивных нарушений из-за их антиоксидантных эффектов, таких как уменьшение количества свободных радикалов и, следовательно, развития окислительного стресса [57–60].

В 2021 г. компания «ПИК-ФАРМА» объявила о выводе на рынок нового оригинального препарата для лечения эпилепсии с международным непатентованным названием «фенозановая кислота». Фенозановая кислота – это синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Препарат стабилизирует нейрональные мембранны посредством торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга. Оказывает нейропротекторное действие. Корректируя показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны, регулирует активность аденилатциклазы и протеинкиназы С. Нормализует процессы возбуждения в центральной нервной системе (ЦНС), оказывает нейротропное действие. Предупреждает развитие судорожных припадков, тонического разгибания, устраниет эпилептиформную активность. Улучшает когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, способствует уменьшению неврологического дефицита и улучшению повседневной двигательной активности. Препарат зарегистрирован в России¹ в составе комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без под торговым названием Дибуфелон² и выпускается в капсулах по 200 мг.

В терапии КН обязательно должны использоваться немедикаментозные методы лечения, которые включают поведенческие вмешательства, психологическую поддержку и когнитивное обучение.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Фенозановая кислота. Номер госрегистрации ЛП-005532 от 31.01.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=.

² Инновация в эпилептологии – Дибуфелон®. Режим доступа: <https://www.pikfarma.ru/news/280>.

● **Таблица.** Факторы развития когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией

● **Table.** Factors for development of CI in patients with epilepsy

Морфологические факторы	Клинические и демографические факторы	Функциональные факторы
Потенциально прогрессирующие заболевания ЦНС: опухоли, энцефалиты, паранеопластические процессы. Повреждение: ЧМТ, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние. Хирургическое лечение эпилепсии	Возраст начала заболевания. Пол. Длительность течения. Латерализация очага	ПЭП. Психиатрическая коморбидность. Частота и тяжесть приступов. Персистирующая активность (больше у детей). Межприступные изменения

Примечание. ЦНС – центральная нервная система, ПЭП – противоэпилептические препараты, ЧМТ – черепно-мозговая травма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия – неврологическое заболевание, характеризующееся повторяющимися неспровоцированными припадками. КН часто наблюдаются у пациентов с эпилепсией. Различные факторы могут способствовать развитию КН, включая этиологию, топографию эпилептиформной области, стойкие интериктальные аномалии на ЭЭГ, патогенетические механизмы, наличие психических расстройств, сопутствующие заболевания. Худшие показатели в отношении памяти, внимания и речи коррелируют с длительностью заболевания, возрастом пациента, более ранним началом эпилепсии. Использование более одного ПЭП связано с повышенным риском сниже-

ния когнитивных функций, особенно исполнительных функций и функций внимания.

Таким образом, КН при эпилепсии являются следствием сложных взаимодействий между морфологическими, клиническими и демографическими, а также функциональными факторами. КН могут вызвать значительное снижение качества жизни пациентов с эпилепсией, именно поэтому необходимо уже при первом визите пациента оценивать его когнитивные функции для определения дальнейшей тактики ведения каждого пациента с эпилепсией индивидуально. 

Поступила / Received 07.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2021

Принята в печать / Accepted 08.06.2021

Список литературы

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
2. Thijss R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
3. Helmstaedter C., Witt J.A. Chapter 28 – Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:437–459. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7>.
4. Anthony J.C., Eaton W.W., Henderson A.S. Looking to the future in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):240–242. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036182>.
5. Helmstaedter C., Witt J.A. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>.
6. Wirrell E.C., Camfield C.S., Camfield P.R., Dooley J.M., Gordon K.E., Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(2):152–158. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170390042008>.
7. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):140–147. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000424>.
8. Witt J.A., Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*. 2015;26:65–68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>.
9. Pulliainen V., Kuikka P., Jokelainen M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neural Scand*. 2000;101(2):73–78. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.10102073.x>.
10. Witt J.A., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*. 2012;259(8):1727–1731. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>.
11. Wilson S.J., Baxendale S., Barr W., Hamed S., Langfitt J., Samson S. et al. In response: Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia*. 2015;56(8):1316–1317. <https://doi.org/10.1111/epi.13055>.
12. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):663–672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8).
13. Loughman A., Bowden S.C., D'Souza W.J. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *Eur J Neurol*. 2017;24(3):453–460. <https://doi.org/10.1111/ene.13232>.
14. Yang H.-L., Chan P.-T., Chang P.-C., Chiu H.-L., Sheen Hsiao S.-T., Chu H., Chou K.-R. Memory-focused interventions for people with cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud*. 2018;78:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.08.005>.
15. Berg A.T. Epilepsy, cognition, and behavior: the clinical picture. *Epilepsia*. 2011;52(1 Suppl):7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x>.
16. Vishnoi S., Raisuddin S., Parvez S. Glutamate excitotoxicity and oxidative stress in epilepsy: modulatory role of melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2016;35(4):365–374. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016399>.
17. Заваденко Н.Н., Кемалов А.И. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у детей и их лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(4):14–21. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/750>.
18. Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С., Изнак А.Ф., Изнак Е.В. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у подростков: особенности клинических проявлений и лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(4):57–67. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/921>.
19. Cansu A., Serdaroglu A., Yüksel D., Doğan V., Ozkan S., Hirfanoğlu T. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*. 2007;16(4):338–344. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.02.003>.
20. Appleton R.E., Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):669–672. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.669>.
21. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M., Servadei F., Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):255–268. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>.
22. Christensen J. The Epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol*. 2015;35(3):218–222. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552923>.
23. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453–458. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>.
24. Lowenstein D.H. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*. 2009;50(2 Suppl):4–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x>.
25. Horváth A., Szűcs A., Barcs G., Noebels J.L., Kamondi A. Epileptic seizures in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(2):186–192. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000134>.
26. Zarea A., Charbonnier C., Rovelet-Lecrux A., Nicolas G., Rousseau S., Borden A. et al. PHRC GMAJ Collaborators. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;87(9):912–919. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003048>.
27. Beagle A.J., Darvish S.M., Ranasinghe K.G., La A.L., Karageorgiou E., Vossel K.A. Relative incidence of seizures and myoclonus in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(1):211–223. <https://doi.org/10.3233/JAD-170031>.
28. Subota A., Pham T., Jette N., Sauro K., Lorenzetti D., Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):962–972. <https://doi.org/10.1111/epi.13744>.
29. Ogurin O., Adamolekun B., Ogunnyi A.O., Aldenkamp A.P. Cognitive function in Nigerians with newly diagnosed epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2000;27(2):148–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10830349/>.
30. Sen A., Capelli V., Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain*. 2018;141(6):1592–1608. <https://doi.org/10.1093/brain/awy022>.

31. O'Muircheartaigh J, Richardson M.P. Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex*. 2012;48(2):144–155. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.012>.
32. Saling M.M. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*. 2009;132(3):570–582. <https://doi.org/10.1093/brain/awp012>.
33. Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(3):154–164. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.3>.
34. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger C.E. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;54(4):425–432. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>.
35. Hermann B.P, Seidenberg M., Dow C., Jones J., Rutecki P., Bhattacharya A., Bell B. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;60(1):80–87. <https://doi.org/10.1002/ana.20872>.
36. Risso G.L. Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2 Suppl):87–89. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00699.x>.
37. Helmstaedter C., Pohl C., Elger C.E. Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex*. 1995;31(2):345–355. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(13\)80367-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(13)80367-x).
38. Luerding R., Boesebeck F., Ebner A. Cognitive changes after epilepsy surgery in the posterior cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):583–587. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.014746>.
39. Black L.C., Scheffit B.K., Howe S.R., Szaflarski J.P., Yeh H.S., Privitera M.D. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy Behav*. 2010;17(3):412–419. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.006>.
40. Holmes G.L. Cognitive impairment in epilepsy: The role of network abnormalities. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):101–116. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0739>.
41. Taylor J., Baker G.A. Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome at 5 years. *Epilepsy Behav*. 2010;18(4):397–403. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.05.007>.
42. Aikia M., Salmenpera T., Partanen K., Kalvainen R. Verbal memory in newly diagnosed patients and patients with chronic left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001;2(1):20–27. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2000.0140>.
43. Griffith H.R., Martin R.C., Bambara J.K., Faught E., Vogtle L.K., Marson D.C. Cognitive functioning over 3 years in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;74(2–3):91–96. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2007.01.002>.
44. Gul A., Ahmad H. Thought suppression predicts task switching deficits in patients with frontal lobe epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(2):153–158. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.2.20140652>.
45. Miller L.A., Galioto R., Tremont G., Davis J., Bryant K., Roth J. et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav*. 2016;56:113–117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.011>.
46. Verrotti A., Carrozzino D., Milioni M., Minna M., Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci*. 2014;343(1–2):23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.043>.
47. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. [https://doi.org/10.1016/0027-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0027-3956(75)90026-6).
48. Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(11):1954–1959. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.027>.
49. Park S.P. Depression in patients with newly diagnosed epilepsy predicts lamotrigine-induced rash: A short-term observational study. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):88–90. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.028>.
50. Petrovski S., Szoaeke C.E., Jones N.C., Salzberg M.R., Sheffield L.J., Huggins R.M., O'Brien T.J. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*. 2010;75(11):1015–1021. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f25b16>.
51. Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(6):385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>.
52. Witt J.-A., Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(6):551–554. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>.
53. Loring D.W., Meador K.J. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2001;42(8 Suppl):24–32. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1528-1157.42.s8.8.x>.
54. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008;4(3):99–106. <https://doi.org/10.3988/jcn.2008.4.3.99>.
55. Липатова Л.В., Алексеева Д.В. *Применение антиоксидантов в комплексной терапии фармакорезистентной эпилепсии*. СПб: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева МЗ РФ; 2018. 21 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36893870>.
56. Vlachos G.S., Scarmeas N. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(1):69–82. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.1/ncarmreas>.
57. Ilari S., Giancotti L.A., Lauro F., Dagostino C., Gliozi M., Malafoglia V. et al. Antioxidant modulation of sirtuin 3 during acute inflammatory pain: The ROS control. *Pharmacol. Res*. 2020;157:104851. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104851>.
58. Lauro F., Giancotti L.A., Ilari S., Dagostino C., Gliozi M., Morabito C. et al. Inhibition of Spinal Oxidative Stress by Bergamot Polyphenolic Fraction Attenuates the Development of Morphine Induced Tolerance and Hyperalgesia in Mice. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0156039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156039>.
59. Lauro F., Ilari S., Giancotti L.A., Ventura C.A., Morabito C., Gliozi M. et al. Pharmacological effect of a new idebenone formulation in a model of carrageenan-induced inflammatory pain. *Pharmacol. Res*. 2016;111:767–773. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.043>.
60. Ilari S., Giancotti L.A., Lauro F., Gliozi M., Malafoglia V., Palma E. et al. Natural Antioxidant Control of Neuropathic Pain-Exploring the Role of Mitochondrial SIRT3 Pathway. *Antioxidants*. 2020;9(11):1103. <https://doi.org/10.3390/antiox9111103>.

References

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
2. Thijs R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
3. Helmstaedter C., Witt J.A. Chapter 28 – Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:437–459. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7>.
4. Anthony J.C., Eaton W.W., Henderson A.S. Looking to the future in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):240–242. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036182>.
5. Helmstaedter C., Witt J.A. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>.
6. Wirrell E.C., Camfield C.S., Camfield P.R., Dooley J.M., Gordon K.E., Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(2):152–158. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.021703900428>.
7. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):140–147. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000424>.
8. Witt J.A., Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*. 2015;26:65–68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>.
9. Pulliajainen V., Kuikka P., Jokelainen M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(2):73–78. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101002073.x>.
10. Witt J.A., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*. 2012;259(8):1727–1731. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>.
11. Wilson S.J., Baxendale S., Barr W., Hamed S., Langfitt J., Samson S. et al. In response: Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia*. 2015;56(8):1316–1317. <https://doi.org/10.1111/epi.13055>.
12. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet*. 2004;3(11):663–672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8).
13. Loughman A., Bowden S.C., D'Souza W.J. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *Eur J Neurol*. 2017;24(3):453–460. <https://doi.org/10.1111/ene.13232>.

14. Yang H-L., Chan P-T., Chang P-C., Chiu H-L., Sheen Hsiao S-T., Chu H., Chou K-R. Memory-focused interventions for people with cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud.* 2018;78:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.08.005>.
15. Berg A.T. Epilepsy, cognition, and behavior: the clinical picture. *Epilepsia.* 2011;52(1 Suppl):7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x>.
16. Vishnoi S., Raisuddin S., Parvez S. Glutamate excitotoxicity and oxidative stress in epilepsy: modulatory role of melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2016;35(4):365–374. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016399>.
17. Zavadenko N.N., Kemalov A.I. Consequences of severe traumatic brain injury in children and their treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2006;5(4):14–21. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/750>.
18. Zavadenko N.N., Guzilova L.S., Iznak A.F., Iznak Ye.V. Consequences of severe craniocerebral injury in adolescents: clinical features and methods of treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2010;9(4):57–67. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/921>.
19. Cansu A., Serdaroglu A., Yüksel D., Doğan V., Ozkan S., Hırfanoğlu T. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure.* 2007;16(4):338–344. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.02.003>.
20. Appleton R.E., Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):669–672. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.669>.
21. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M., Servadei F., Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(3):255–268. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>.
22. Christensen J. The Epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol.* 2015;35(3):218–222. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552923>.
23. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* 1993;34(3):453–458. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>.
24. Lowenstein D.H. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia.* 2009;50(2 Suppl):4–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x>.
25. Horváth A., Szűcs A., Barcs G., Noebels J.L., Kamondi A. Epileptic seizures in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(2):186–192. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000134>.
26. Zarea A., Charbonnier C., Rovelet-Lecrux A., Nicolas G., Rousseau S., Borden A. et al. PHRC GMA Collaborators. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology.* 2016;87(9):912–919. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003048>.
27. Beagle A.J., Darwish S.M., Ranasinghe K.G., La A.L., Karageorgiou E., Vossel K.A. Relative incidence of seizures and myoclonus in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(1):211–223. <https://doi.org/10.3233/JAD-170031>.
28. Subota A., Pham T., Jette N., Sauro K., Lorenzetti D., Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2017;58(6):962–972. <https://doi.org/10.1111/epi.13744>.
29. Ogunrin O., Adamolekun B., Ogunniyi A.O., Aldenkamp A.P. Cognitive function in Nigerians with newly diagnosed epilepsy. *Can J Neurol Sci.* 2000;27(2):148–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10830349>.
30. Sen A., Capelli V., Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain.* 2018;141(6):1592–1608. <https://doi.org/10.1093/brain/awy022>.
31. O'Muircheartaigh J., Richardson M.P. Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex.* 2012;48(2):144–155. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.012>.
32. Saling M.M. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain.* 2009;132(3):570–582. <https://doi.org/10.1093/brain/awp012>.
33. Bell B., Lin J.J., Seidenberg M., Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(3):154–164. <https://doi.org/10.1038/nrnreuo.2011.3>.
34. Helmstaedter C., Kurthen M., Lux S., Reuber M., Elger C.E. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2003;54(4):425–432. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>.
35. Hermann B.P., Seidenberg M., Dow C., Jones J., Rutecki P., Bhattacharya A., Bell B. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2006;60(1):80–87. <https://doi.org/10.1002/ana.20872>.
36. Risse G.L. Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(2 Suppl):87–89. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00699.x>.
37. Helmstaedter C., Pohl C., Elger C.E. Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex.* 1995;31(2):345–355. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(13\)08367-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(13)08367-x).
38. Luerding R., Boesebeck F., Ebner A. Cognitive changes after epilepsy surgery in the posterior cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(4):583–587. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.014746>.
39. Black L.C., Schefft B.K., Howe S.R., Szafarski J.P., Yeh H.S., Privitera M.D. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy Behav.* 2010;17(3):412–419. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.006>.
40. Holmes G.L. Cognitive impairment in epilepsy: The role of network abnormalities. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):101–116. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0739>.
41. Taylor J., Baker G.A. Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome at 5 years. *Epilepsy Behav.* 2010;18(4):397–403. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.05.007>.
42. Aikia M., Salmenpera T., Partanen K., Kalviainen R. Verbal memory in newly diagnosed patients and patients with chronic left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001;2(1):20–27. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2000.0140>.
43. Griffith H.R., Martin R.C., Bambara J.K., Faught E., Vogtle L.K., Marson D.C. Cognitive functioning over 3 years in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;74(2–3):91–96. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.01.002>.
44. Gul A., Ahmad H. Thought suppression predicts task switching deficits in patients with frontal lobe epilepsy. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(2):153–158. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.2.20140652>.
45. Miller L.A., Galioto R., Tremont G., Davis J., Bryant K., Roth J. et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav.* 2016;56:113–117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.011>.
46. Verrotti A., Carrozzino D., Milioni M., Minna M., Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci.* 2014;343(1–2):23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.043>.
47. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
48. Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(11):1954–1959. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2015.07.027>.
49. Park S.P. Depression in patients with newly diagnosed epilepsy predicts lamotrigine-induced rash: A short-term observational study. *Epilepsy Behav.* 2013;28(1):88–90. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.028>.
50. Petrovski S., Szoekie C.E., Jones N.C., Salzberg M.R., Sheffield L.J., Huggins R.M., O'Brien T.J. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology.* 2010;75(11):1015–1021. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f25b16>.
51. Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(6):385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>.
52. Witt J.-A., Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(6):551–554. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>.
53. Loring D.W., Meador K.J. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia.* 2001;42(8 Suppl.):24–32. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1528-1157.42.s8.8.x>.
54. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol.* 2008;4(3):88–106. <https://doi.org/10.3988/jcn.2008.4.3.99>.
55. Lipatova L.V., Alekseeva D.V. *The use of antioxidants in the complex therapy of drug-resistant epilepsy.* St Peterburg: NMITs PN im. V.M. Bekhtereva; 2018. 21 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36893870>.
56. Vlachos G.S., Sarmeas N. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21(1):69–82. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.1/ncarmeas>.
57. Ilari S., Giancotti L.A., Lauro F., Dagostino C., Gliozzi M., Malafoglia V. et al. Antioxidant modulation of sirtuin 3 during acute inflammatory pain: The ROS control. *Pharmacol. Res.* 2020;157:104851. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104851>.
58. Lauro F., Giancotti L.A., Ilari S., Dagostino C., Gliozzi M., Morabito C. et al. Inhibition of Spinal Oxidative Stress by Bergamot Polyphenolic Fraction Attenuates the Development of Morphine Induced Tolerance and Hyperalgesia in Mice. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0156039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156039>.
59. Lauro F., Ilari S., Giancotti L.A., Ventura C.A., Morabito C., Gliozzi M. et al. Pharmacological effect of a new idebenone formulation in a model of carrageenan-induced inflammatory pain. *Pharmacol. Res.* 2016;111:767–773. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.043>.
60. Ilari S., Giancotti L.A., Lauro F., Gliozzi M., Malafoglia V., Palma E. et al. Natural Antioxidant Control of Neuropathic Pain-Exploring the Role of Mitochondrial SIRT3 Pathway. *Antioxidants.* 2020;9(11):1103. <https://doi.org/10.3390/antiox9111103>.

Информация об авторах:

Пизова Наталия Вячеславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Пизов Николай Александрович, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizov.n.a@gmail.com

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республикаанская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

Information about the authors:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizov.n.a@gmail.com

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru

Алкогольная полиневропатия. Клинические формы и патогенетически обоснованные подходы к терапии

Г.Н. Бельская[✉], ORCID: 0000-0001-9831-8970, belskaya@neurology.ru

Е.В. Сахарова, EVSakharova@yandex.ru

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

Резюме

Число случаев алкоголизма в России постепенно снижается, однако все еще заметно влияет на общие показатели здоровья населения. Одно из частых его осложнений – алкогольная полиневропатия. В статье рассматриваются патогенетические механизмы возникновения и развития заболевания, его формы, классификация, клиническая картина. Поражение нервной системы у больных алкоголизмом зависит от частоты употребления алкоголя, дозы, типа напитков, которые употреблялись, недостаточности питания, генетической предрасположенности и индивидуальных особенностей, определяющих уровень алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы. В клинической картине в настоящее время выделяют токсическую форму алкогольной полиневропатии, связанную с непосредственным воздействием токсических метаболитов алкоголя на соматические и вегетативные нервные волокна, тиаминдефицитную, возникающую вследствие дефицита витаминов группы В, и смешанную формы. По скорости развития клинических проявлений выделяют острую форму алкогольной полиневропатии (тиаминдефицитную) и хроническую форму (токсическую). В статье рассматриваются возможности диагностики с использованием современных инструментальных и лабораторных методов исследования, прежде всего электронейромиографии. С помощью этого метода исследования при алкогольной полиневропатии наиболее часто выявляются признаки аксонального повреждения, а при тиаминдефицитной форме возможно определение признаков вторичной демиелинизации. Авторы акцентируют внимание на важности дифференциальной диагностики с другими патологиями. Освещаются современные представления об основных терапевтических стратегиях, варианты лечения пациентов с алкогольной полиневропатией. Терапия пациентов, страдающих алкогольной полиневропатией, включает отказ от злоупотребления алкоголем, нормализацию питания, медикаментозные средства. Для лекарственной терапии используют витамины группы В и антиоксиданты. Препаратором с признанным антиоксидантным эффектом является альфа-липоевая кислота. Разобран клинический случай на основе собственного клинического наблюдения смешанной формы алкогольной полиневропатии.

Ключевые слова: алкогольная полиневропатия, факторы риска, частота встречаемости, патогенез, классификация, клиническая картина, диагностика, лечение, а-липоевая кислота, витамины группы В

Для цитирования: Бельская Г.Н., Сахарова Е.В. Алкогольная полиневропатия. Клинические формы и патогенетически обоснованные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2021;(10):94–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-94-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alcoholic polyneuropathy. Clinical forms and pathogenetically based approaches to therapy

Galina N. Belskaya[✉], ORCID: 0000-0001-9831-8970, belskaya@neurology.ru

Ekaterina V. Sakharova, EVSakharova@yandex.ru

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

Abstract

The number of cases of alcoholism in Russia is gradually decreasing, but still significantly affects the overall health indicators of the population. One of its frequent complications is alcoholic polyneuropathy. The article deals with the pathogenetic mechanisms of the occurrence and development of the disease, its forms, classification, and clinical picture. The damage to the nervous system in patients with alcoholism depends on the frequency of alcohol consumption, the dose, the type of drinks that were consumed, malnutrition, genetic predisposition and individual characteristics that determine the level of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase. In the clinical picture, a toxic form of alcoholic polyneuropathy is currently distinguished, associated with the direct effect of toxic alcohol metabolites on somatic and autonomic nerve fibers, thiamine deficiency, resulting from a deficiency of B vitamins, and mixed forms. According to the rate of development of clinical manifestations, there are acute forms of alcoholic polyneuropathy (thiamine deficiency) and chronic forms (toxic). The article discusses the possibilities of diagnostics using modern instrumental and laboratory methods of research, primarily electroneuromyography. With the help of this method of investigation, in alcoholic polyneuropathy, signs of axonal damage are most often detected, and in the thiamine-deficient form, it is possible to determine signs of secondary demyelination. The authors emphasize the importance of differential diagnosis with other pathologies. The article highlights the current understanding of the main therapeutic strategies, treatment options for patients with alcoholic polyneuropathy. Therapy of patients suffering from alcoholic polyneuropathy includes refusal of alcohol abuse, normalization of nutrition, medication. For drug therapy, B vitamins and antioxidants are used. The drug with a recognized antioxidant effect is alpha-lipoic acid. A clinical case was analyzed on the basis of our own clinical observation of a mixed form of alcoholic polyneuropathy.

Keywords: alcoholic polyneuropathy, risk factors, frequency of occurrence, pathogenesis, classification, clinical picture, diagnosis, treatment, alpha-lipoic acid, B vitamins

For citation: Belskaya G.N., Sakharova E.V. Alcoholic polyneuropathy. Clinical forms and pathogenetically based approaches to therapy. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):94–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-94-99>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголизм – совокупность патологических изменений, возникающих в организме под влиянием длительного, неумеренного употребления алкоголя. По данным Росстата, в 2019 г. в России взято под диспансерное наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом «алкоголизм» 70,9 тыс. человек (48,3 на 100 тыс. человек населения). Численность больных, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях на конец 2019 г., составила 1 126,7 тыс. человек (767,8 на 100 000 человек населения).

Неврологические осложнения алкоголизма связаны как с прямым токсическим действием алкоголя, так и с его опосредованным воздействием через нарушение питания, водно-электролитного баланса, поражение печени. Алкоголь влияет на все нейромедиаторные и нейромодуляторные системы, провоцирует выброс катехоламинов, повышает чувствительность опиатных рецепторов к действию эндогенных эндорфинов, увеличивает чувствительность ГАМК-рецепторов, нарушает секрецию АКТГ и вазопрессина, вызывает электролитные нарушения. На окисление алкоголя требуется большое количество тиамина. Все нейромедиаторные нарушения приводят к морфологическим нарушениям, но у определенных лиц та или иная зона нервной системы страдает больше, чем другие. Это связано с преморбидом, темпом алкоголизации, с тем, какой напиток употреблялся [1, 2]. При алкоголизме поражение периферической нервной системы встречается чаще, чем центральной [1]. Доля алкогольной полиневропатии занимает 36% от всех полиневропатий [3]. Различные авторы указывают на частоту встречаемости алкогольной полиневропатии в диапазоне от 9 до 76% [4–6]. Российские исследователи находят латентные бессимптомные формы полиневропатии у 97–100% больных алкоголизмом [7, 8]. В то же время в группе из 520 больных периферическими невропатиями в Тайване невропатия алкогольной этиологии выявлялась у 8,7% [9].

ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Поражение нервной системы у больных алкоголизмом зависит от частоты употребления алкоголя, дозы, типа напитков, которые употреблялись, недостаточности питания, генетической предрасположенности и индивидуальных особенностей, определяющих уровень алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы [1]. При ежедневной суточной дозе алкоголя более 100 г частота развития алкогольной полиневропатии увеличивается [1]. При употреблении алкоголя в крови накапливаются токсические метаболиты и свободные радикалы. Последние дезорганизуют функцию клеточных структур, эндотелия сосудов, разрывая эндоневральную гипоксию и повреждая аксоны.

Развитие алкогольной полиневропатии связано с двумя факторами: прямым токсическим повреждением алкоголем, его метаболитами соматических и вегетативных волокон нервной системы [10–13] и недостаточностью витаминов группы В, возникающей вследствие дефицита питания, нарушения усвояемости витаминов в кишечнике вследствие алкогольной энтеропатии, нарушения функции печени, истощения «печеночных» запасов тиамина, торможения алкоголем фосфорилирования тиамина и перехода его в активную форму – тиаминпирофосфат [11, 14–16]. Одно из важных последствий дефицита витаминов группы В – поражение периферических нервов.

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Выделяют токсическую форму алкогольной полиневропатии, связанную с непосредственным воздействием токсических метаболитов алкоголя на соматические и вегетативные нервные волокна, тиаминдефицитную, возникающую вследствие дефицита витаминов группы В, и смешанную формы [1, 17].

По быстроте развития клинических проявлений можно выделить острую форму алкогольной полиневропатии (тиаминдефицитную) и хроническую форму (токсическую) [3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Токсическая полиневропатия характеризуется постепенным началом на фоне многолетнего злоупотребления алкоголем [18]. При токсической форме преимущественно страдают аксоны [19, 20–23]. В клинической картине у пациента превалируют жгучие боли, парестезии в дистальных отделах ног и рук, снижение болевой и температурной чувствительности по полиневритическому типу [1, 18, 20, 24, 25]. Поскольку при этой форме, помимо страдания соматических нервных волокон, поражаются и вегетативные, то характерны явления вегетативной дисфункции в виде изменения цвета кожных покровов [26], отечности ног и рук, гипергидроза ладоней и стоп, явлений гиперпигментации, обычно в области голеней и стоп, трофических нарушений ногтей, нарушения функции тазовых органов (затруднения мочеиспускания, импотенция), дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ортостатической гипотензии и других проявлений вегетативной недостаточности [1, 10, 24, 27, 28]. Характерно медленное, но неуклонно прогрессирующее течение. При отказе от злоупотребления алкоголем возможна стабилизация процесса.

Тиаминдефицитная полиневропатия связана со злоупотреблением алкоголем, которое может привести

к дефициту тиамина вследствие нарушения всасывания витаминов в кишечнике, поражения печени, и с несбалансированным питанием [5, 11, 25, 29]. При тиаминдефицитной форме алкогольной полиневропатии возможны различные варианты начала заболевания: постепенное начало, подострое и острое. Провоцирующими факторами для развития этой формы являются плохое питание с низким содержанием витаминов группы В в употребляемых продуктах, заболевания ЖКТ, в т. ч. острые кишечные инфекции, операции на ЖКТ. В клинической картине превалируют двигательные расстройства, иногда наблюдаются нарушения глубокой чувствительности, явления сенситивной атаксии [27, 30–32]. Возможно поражение черепно-мозговых нервов. Вегетативных нарушений обычно нет. При наличии сопутствующих проявлений токсической полиневропатии они возможны. Нередко выявляются симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС), связанные с дефицитом В1 (энцефалопатия Вернике).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 33 года. Поступила в неврологическое отделение с жалобами на остро, в течение 3 дней, развивающуюся слабость в руках и ногах, преимущественно в дистальных отделах конечностей. Из анамнеза известно, что пациентка в течение года практически ежедневно злоупотребляла алкоголем, употребляя суррогаты красного вина, за две недели до появления вышеописанных жалоб у пациентки развился диарейный синдром, появление которого она связала с отравлением. В течение шести месяцев при длительной ходьбе испытывала преходящие боли в ногах, а также периодические парестезии в виде ощущения ползания мурашек, чувства жжения в стопах. В неврологическом статусе определялся вялый, преимущественно дистальный тетрапарез со снижением силы в дистальных отделах конечностей до трех баллов, в проксимальных отделах ног – 4 балла. Отмечались незначительные вегетативно-трофические нарушения в виде пастозности голеней и стоп.

Учитывая молодой возраст пациентки, острое возникновение вялого тетрапареза, проводился дифференциальный диагноз с синдромом Гийена – Барре. Проведена диагностическая люмбальная пункция, которая не вывела повышение уровня белка и белково-клеточной диссоциации. При проведении электронейромиографии (ЭНМГ) определялись признаки грубого аксонального поражения сенсорных волокон нервов нижних конечностей и выраженного аксоанально-демиелинизирующего поражения моторных волокон нервов нижних конечностей по полиневритическому типу. Признаки незначительно выраженного, демиелинизирующего поражения моторных волокон и выраженного, аксоанально-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон нервов на руках по полиневритическому типу.

Пациентке проводилась терапия витаминами группы В (капсулы, содержащие комбинацию витаминов В1, В6 и В12) по 1 капсуле в течение 1 мес., тиоктовой кислотой (Берлитион® 600 мг внутривенно капельно медленно в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 2 нед., затем по 1 таблетке (300 мг) 2 раза в день в течение 3 мес.).

По окончании терапии выраженность пареза уменьшилась до 4,5 балла, уменьшилась выраженность парестезий.

Данный клинический случай демонстрирует наличие смешанной формы полиневропатии. Имевшиеся в течение полугода жалобы на парестезии и боли в нижних конечностях у пациентки, злоупотребляющей алкоголем, свидетельствуют о наличии токсического повреждения периферических нервов, а присоединившееся заболевание ЖКТ усугубило имевшийся дефицит витаминов группы В у пациентки, что привело к возникновению острой картины заболевания.

ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

При проведении ЭНМГ, позволяющей оценить функциональное состояние периферических нервов и определить характер их повреждения, у большинства больных выявляются признаки аксонального повреждения [18, 20, 30, 33–37]. У больных тиаминдефицитной формой возможно выявление признаков вторичной демиелинизации [18, 35, 38, 39].

Необходимо помнить, что не все случаи полиневропатии, развивающиеся у больного алкоголизмом, объясняются с позиции алкогольной полиневропатии [18, 19, 35]. При остром развитии симптоматики необходимо прежде всего исключать синдром Гийена – Барре, требующий неотложного лечения с применением иммунотерапии. Целесообразно проведение диагностической люмбальной пункции с целью исключения белково-клеточной диссоциации. Острое начало возможно также при острой алкогольной некротизирующей миопатии.

При подозрении на неалкогольный генез полиневропатии с целью проведения дифференциального диагноза с другими видами полиневропатий проводится дополнительное обследование, включающее общий анализ крови, гликированный гемоглобин и глюкозотолерантный тест, развернутый биохимический анализ крови, исследование крови на уровень витаминов группы В, ВИЧ, гепатиты В и С, ревмо-пробы, антинейрональные антитела, электрофорез сыворотки белков с иммунофиксацией.

Алкогольное поражение нервной системы, помимо полиневропатии, порой сопровождается симптомами энцефалопатии в виде мозжечковой дегенерации, дегенерации мозолистого тела (синдром Маркьяфавы – Биньями), Корсаковского амнестического синдрома, алкогольной миелопатии, хронической алкогольной миопатии. При проведении биохимического анализа крови определяется повышенный уровень гамма-глютамилтранспептидазы. При осмотре могут выявляться косвенные признаки алкоголизма в виде контрактуры Дюпюиетрена, изменения кожных покровов (наличие желтушности, кровоподтеков, телеангиэкзазий, трофических нарушений, «печеночных ладоней»).

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Терапия алкогольного поражения нервной системы, безусловно, должна начинаться с отказа больного от злоупотребления алкоголем и нормализации его питания [30]. Традиционно для лечения алкогольной полиневропатии используются витамины группы В [30, 40, 41].

Учитывая известную роль оксидантного стресса в развитии алкогольного поражения нервной системы, для лечения алкогольной полиневропатии применяют антиоксиданты.

Альфа-липоевая кислота была открыта в 1848 г. (О'Кейн, И. Гунсалус).

С 1959 г. ведется история ее клинического применения. Вначале альфа-липоевая кислота использовалась при пищевых отравлениях и заболеваниях печени. В дальнейшем были проведены исследования, доказавшие положительное ее влияние на функцию нервных волокон при диабетической и алкогольной полиневропатиях [4, 10].

Альфа-липоевая кислота является естественным антиоксидантом, обладающим множеством эффектов: уменьшает оксидантный стресс, усиливает энергетический метаболизм, увеличивает аксональный транспорт, стимулирует синтез фактора роста нервов, улучшает эндоневральный кровоток, увеличивает активность транспортеров глюкозы в клетку [42]. Антиоксидантное действие α -липоевой кислоты развивается благодаря ее способности переходить в дигидролипоевую, которая содержит свободные сульфогидрильные (SH)-группы. Наряду с этим, α -липоевая кислота является эндогенным антиоксидантом (может синтезироваться в организме). Другим путем поступления являются пищевые продукты и лекарственные препараты, содержащие α -липоевую кислоту. Курс лечения принято начинать с внутривенного введения α -липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут на протяжении 2–3 нед. В дальнейшем в течение 2–3 мес. рекомендовано принимать препарат перо-

рально в аналогичной дозировке [43]. Широкое распространение в терапии алкогольной полиневропатии получил препарат альфа-липоевой кислоты Берлитион® (Berlin-Chemie AG/Menarini Pharma HmbX, Германия), поскольку продемонстрировал высокую эффективность и безопасность как в клинических исследованиях, так и в повседневной практике [44]. Приведенный клинический случай в очередной раз подтверждает целесообразность назначения препарата при алкогольной полиневропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши представления о патогенезе, вариантах течения и лечении алкогольной полиневропатии углубляются, совершенствуются по мере появления дополнительных методов исследования, позволяющих изучить сложные аспекты патологии. Среди них, несомненно, важная роль принадлежит электронейромиографии и биохимическим методам исследования, облегчающим дифференциальную диагностику с другими видами полиневропатий. В комплексное лечение больных алкогольными полиневропатиями на фоне исключения приема алкоголя и нормализации питания целесообразно включать антиоксидантную терапию (препараты α -липоевой кислоты и др.), витаминотерапию, физиотерапевтические процедуры.

Поступила / Received 23.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2021

Принята в печать / Accepted 06.05.2021



Список литературы

- Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. 3-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. 480 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/66772233-Klinicheskoe-rukovodstvo.html>.
- Никифоров И.И., Ракитин М.М., Меркин А.Г., Аронов П.В., Костюк Г.П., Савельев Д.В. и др. Неврологические осложнения алкоголизма. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):95–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2717-2017-4-95-100>.
- Белоглазов Д.Н., Лим В.Г., Свищунов А.А. Алкогольная полиневропатия. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(1):117–120. Режим доступа: http://ssmj.ru/system/files/201001_117_120.pdf.
- Курушин О.В., Барулин А.Е., Черноволенко Е.П. Алкогольная полиневропатия: пути диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2019;(1):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>.
- Vandenbulcke M, Janssens J. Acute axonal polyneuropathy in chronic alcoholism and malnutrition. *Acta Neurol Belgica*. 1999;99(3):198–201. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10544730>.
- Verghese J, Bieri PL, Gellido C, Schaumburg H.H., Herskovitz S. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. *Muscle Nerve*. 2001;24(11):1476–1481. <https://doi.org/10.1002/mus.1171>.
- Азимова Ю.Э., Ищенко К.А., Рачин А.Г. Диагностика и лечение неврологических осложнений алкоголизма: «Новое вино в старых бокалах». *Поликлиника*. 2016;(1-1):50–56. Режим доступа: http://poliklin.ru/imagearticle/2016_1/50.pdf.
- Лебедева-Несеरя Н.А., Жданова-Заплевчико И.Г., Рерке В.И., Барг А.О. Потребление алкоголя как фактор риска здоровью населения: обзор российских исследований. *Анализ риска здоровью*. 2017;(4):147–160. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.4.15.eng>.
- Lin K.P., Kwan S.Y., Chen S.Y., Chen S.S., Yeung K.B., Chia L.G., Wu Z.A. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):257–261. <https://doi.org/10.1159/000110326>.
- Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2015;(2):28–36. Режим доступа: https://umedpr.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_klinikopatogeneticheskie_varianty_printsipy_diagnostiki_i_lecheniya.html.
- Зиновьева О.Е., Ангельчева О.И. вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;(2):73–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13071207>.
- Guru S.C., Shetty K.T., Shankar S.K. Effect of chronic ethanol ingestion on phosphate content of neurofilament proteins and neurofilament associated protein phosphatase in rat spinal cord. *Neurochem Res*. 1991;16(11):1193–1197. <https://doi.org/10.1007/BF00966695>.
- McLane J.A. Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats. *Alcohol*. 1990;7(2):103–106. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(90\)90069-O](https://doi.org/10.1016/0741-8329(90)90069-O).
- Hoynuma A.M.Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(12):2750–2761. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.12.2750>.
- Kucera P, Balaz M, Varsik P, Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(1):26–29. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12061083>.
- Singleton C.K., Martin P.R. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med*. 2001;1(2):197–207. <https://doi.org/10.2174/1566524013363870>.
- Ангельчева О.И., Яхно Н.Н., Зиновьева О.Е., Дубанова Е.А., Полянина Л.Э. Острая и подострая полиневропатия на фоне хронического алкоголизма и дефицита тиамина. *Неврологический журнал*. 2005;10(6):12–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9157305>.
- Koike H, Iijima M, Sugiyama M, Mori K, Hattori N, Ito H, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>.
- Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001;56(12):1727–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1727>.
- Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological and biopsy findings. *Ann Neurol*. 1977;2(2):95–110. <https://doi.org/10.1002/ana.410020203>.
- Hamel J, Logigin E.L. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(1):33–39. <https://doi.org/10.1002/mus.25702>.
- Tackmann W, Minkenberg R, Strenge H. Correlation of electrophysiological and quantitative histological findings in the sural nerve of man. Studies on alcoholic neuropathy. *J Neurol*. 1977;216(4):289–299. <https://doi.org/10.1007/bf00314053>.
- Tredici G, Minazzi M. Alcoholic neuropathy. *J Neurol Sci*. 1975;25(3):333–346. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(75\)90155-0](https://doi.org/10.1016/0022-510X(75)90155-0).
- Головачева В.А., Строков И.А. Лечение диабетической и алкогольной полиневропатий: возможности и перспективы фармакотерапии. *РМЖ*. 2014;22(16):1193–1197. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21846196>.
- Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, Kokotis P, Liappas J. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(4):375–381. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.00050.x>.
- Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;266(12):2907–2919. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>.

27. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е., Федосеев С.Р., Мисюряева Е.В. Неврологические осложнения алкогольной болезни и пути их коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):124–128. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-124-128>.
28. Vittadini G., Buonocore M., Colli G., Terzi M., Fonte R., Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol and Alcoholism*. 2001;36(5):393–400. <https://doi.org/10.1093/alc/36.5.393>.
29. Строков И.А., Алексеев В.В., Айзенберг И.В., Володина А.В. Острая алкогольная полиневропатия. *Неврологический журнал*. 2004;9(1):45–50. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=104485>
30. Mellion M., Gilchrist J.M., de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve*. 2011;43(3):309–316. <http://doi.org/10.1002/mus.21946>.
31. Dervaux A., Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med*. 2017;46(2):165–171. <http://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.025>.
32. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F., Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*. 2009;54(3):273–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x>.
33. Blackstock E., Rushworth G., Gath D. Electrophysiological studies in alcoholism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1972;35(3):326–334. <https://doi.org/10.1136/jnnp.35.3.326>.
34. Mills K.R., Ward K., Martin F., Peters T.J. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*. 1986;21(4):357–362. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3028439>.
35. Ammendola A., Tata M.R., Aurilio C., Ciccone G., Gemini D., Ammendola E. et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol and Alcoholism*. 2001;36(3):271–275. <https://doi.org/10.1093/alc/36.3.271>.
36. D'Amour M.L., Bruneau J., Butterworth R.F. Abnormalities of peripheral nerve conduction in relation to thiamine status in alcoholic patients. *Can J Neurol Sci*. 1991;18(2):126–128. <https://doi.org/10.1017/s0317167100031565>.
37. Ono S., Oishi M., Takasu T. Central and peripheral motor conduction time in chronic alcoholics with polyneuropathy and/or spasticity. *Funct Neurol*. 1999;14(1):29–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10321327>.
38. Ammendola A., Gemini D., Iannaccone S., Argenzio F., Ciccone G., Ammendola E. et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol and Alcoholism*. 2000;35(4):368–371. <https://doi.org/10.1093/alc/35.4.368>.
39. Mellion M.L., Silbermann E., Gilchrist J.M., Machan J.T., Leggio L., Monte S. Small-Fiber Degeneration in Alcohol-Related Peripheral Neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(7):1965–1972. <https://doi.org/10.1111/acer.12470>.
40. Peters T.J., Kotowicz J., Nyka W., Kozubski W., Kuznetsov V., Vanderbist F. et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol and Alcoholism*. 2006;41(6):636–642. <https://doi.org/10.1093/alc/alc058>.
41. Fennelly J., Frank O., Baker H., Leevy C.M. Peripheral neuropathy of the alcoholic: I, aetiological role of aneurin and other B-complex vitamins. *Br Med J*. 1964;2(5420):1290–1292. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5420.1290>.
42. Peter G., Borbe H.O. Absorption of [7,8-14C]rac- α -lipoic acid from in situ ligated segments of the gastrointestinal tract of the rat. *Arzneimitt-Forschung*. 1995;45(3):293–299. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/741788>.
43. Пизова Н.В. «Маски» алкогольной полиневропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):114–118. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-114-118>.
44. Головачева В.А. Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полиневропатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):96–103. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-96-103>.

References

1. Levin O.S. *Polyneuropathies: Clinical guidelines*. Moscow: Medical News Agency; 2016. 480 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/66772233-Klinicheskoe-rukovodstvo.html>.
2. Nikiforov I.I., Rakitin M.M., Merkin A.G., Aronov P.V., Kostyuk G.P., Savylevy D.V. et al. Neurological complications of alcoholism. *Neurologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-95-100>.
3. Beloglazov D.N., Lin V.G., Svitunov A.A. Alcoholic polyneuropathy. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(1):117–120. (In Russ.) Available at: http://ssmj.ru/system/files/201001_117_120.pdf.
4. Kurushina O.V., Barulin A.E., Chernovolenko E.P. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnosis and therapy. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(1):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>.
5. Vandenbulcke M., Janssens J. Acute axonal polyneuropathy in chronic alcoholism and malnutrition. *Acta Neurol Belgica*. 1999;99(3):198–201. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10544730>.
6. Verghese J., Bieri PL., Gellico C., Schaumburg H.H., Herskovitz S. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. *Muscle Nerve*. 2001;24(11):1476–1481. <https://doi.org/10.1002/mus.1171>.
7. Azimova Yu.E., Ishchenko K.A., Rachin A.P. Diagnosis and treatment of neurological complications of alcoholism: "New wine in old glasses". *Poliklinika*. 2016;(1–1):50–56. (In Russ.) Available at: http://www.poliklin.ru/image/article/2016_1/50.pdf.
8. Lebedeva-Nesvrya N.A., Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Rerke V.I., Barg A.O. Alcohol consumption as a factor causing risks for population health (Russian research re-review). *Analiz riska zdorovyu = Health Risk Analysis*. 2017;(4):147–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.4.15.eng>.
9. Lin K.P., Kwan S.Y., Chen S.Y., Yeung K.B., Chia L.G., Wu Z.A. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):257–261. <http://doi.org/10.1159/000110326>.
10. Yemelyanova A.Yu., Zinov'yeva O.Ye. Alcoholic polyneuropathy: clinical and pathogenetic variants, principles of diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya = Effective Pharmacotherapy. Neurology*. 2015;(2):28–36. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinervopatiya_klinikopatogeneticheskie_varianty_prinzipy_diagnostiki_i_lecheniya.html.
11. Zinov'yeva O.E., Angelcheva O.I. Questions of pathogenesis and treatment of alcoholic polyneuropathy. *Neurologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(2):73–76. (In Russ.) Available at: <https://elibRARY.ru/item.asp?id=13071207>.
12. Guru S.C., Shetty K.T., Shankar S.K. Effect of chronic ethanol ingestion on phosphate content of neurofilament proteins and neurofilament associated protein phosphatase in rat spinal cord. *Neurochem Res*. 1991;16(11):1193–1197. <https://doi.org/10.1007/BF00966695>.
13. McLane J.A. Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats. *Alcohol*. 1990;7(2):103–106. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(90\)90069-O](https://doi.org/10.1016/0741-8329(90)90069-O).
14. Hoyumpa A.M. Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(12):2750–2761. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.12.2750>.
15. Kucera P., Balaz M., Varsik P., Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(1):26–29. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12061083>.
16. Singleton C.K., Martin P.R. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med*. 2001;1(2):197–207. <https://doi.org/10.2174/1566524013363870>.
17. Angelcheva O.I., Yakhno N.N., Zinov'eva O.E., Dubanova E.A., Polyanina L.E. Acute and subacute polyneuropathy associated with chronic alcoholism and thiamine deficiency. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2005;10(6):12–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9157305>.
18. Koike H., Iijima M., Sugiura M., Mori K., Hattori N., Ito H. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>.
19. Koike H., Mori K., Misu K., Hattori N., Ito H., Hirayama M., Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001;56(12):1727–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1727>.
20. Behse F., Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological and biopsy findings. *Ann Neurol*. 1977;2(2):95–110. <https://doi.org/10.1002/ana.410020203>.
21. Hamel J., Loggin E.L. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(1):33–39. <https://doi.org/10.1002/mus.25702>.
22. Tackmann W., Minkenberg R., Strenge H. Correlation of electrophysiological and quantitative histological findings in the sural nerve of man. Studies on alcoholic neuropathy. *J Neurol*. 1977;216(4):289–299. <https://doi.org/10.1007/bf00314053>.
23. Tredici G., Minazzi M. Alcoholic neuropathy. *J Neurol Sci*. 1975;25(3):333–346. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(75\)90155-0](https://doi.org/10.1016/0022-510X(75)90155-0).
24. Golovacheva V.A., Strokov I.A. Treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathies: opportunities and prospects of pharmacotherapy. *RMZh = RMI*. 2014;22(16):1193–1197. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21846196>.
25. Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E., Kokotis P., Liappas J. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(4):375–381. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.00050.x>.
26. Julian T., Glasgow N., Syeed R., Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;266(12):2907–2919. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>.
27. Emelyanova A.Yu., Zinov'eva O.E., Fedoseev S.R., Misuryaeva E.V. Neurological complications of alcoholic disease and ways of their correction. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):124–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-124-128>.
28. Vittadini G., Buonocore M., Colli G., Terzi M., Fonte R., Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol and Alcoholism*. 2001;36(5):393–400. <https://doi.org/10.1093/alc/36.5.393>.
29. Strokov I.A., Alekseev V.V., Aizenberg I.V., Volodina A.V. Acute alcoholic polyneuropathy. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2004;9(1):45–50. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=104485>.
30. Mellion M., Gilchrist J.M., de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve*. 2011;43(3):309–316. <http://doi.org/10.1002/mus.21946>.
31. Dervaux A., Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med*. 2017;46(2):165–171. <http://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.025>.

32. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F., Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*. 2009;54(3):273–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x>.
33. Blackstock E., Rushworth G., Gath D. Electrophysiological studies in alcoholism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1972;35(3):326–334. <https://doi.org/10.1136/jnnp.35.3.326>.
34. Mills K.R., Ward K., Martin F., Peters T.J. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*. 1986;21(4):357–362. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3028439>.
35. Ammendola A., Tata M.R., Aurilio C., Ciccone G., Gemini D., Ammendola E. et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol and Alcoholism*. 2001;36(3):271–275. <https://doi.org/10.1093/alc/36.3.271>.
36. D'Amour M.L., Bruneau J., Butterworth R.F. Abnormalities of peripheral nerve conduction in relation to thiamine status in alcoholic patients. *Can J Neurol Sci*. 1991;18(2):126–128. <https://doi.org/10.1017/s0317167100031565>.
37. Ono S., Oishi M., Takasu T. Central and peripheral motor conduction time in chronic alcoholics with polyneuropathy and/or spasticity. *Funct Neurol*. 1999;14(1):29–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10321327>.
38. Ammendola A., Gemini D., Iannaccone S., Argenio F., Ciccone G., Ammendola E. et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol and Alcoholism*. 2000;35(4):368–371. <https://doi.org/10.1093/alc/35.4.368>.
39. Mellion M.L., Silbermann E., Gilchrist J.M., Machan J.T., Leggio L., Monte S. Small-Fiber Degeneration in Alcohol-Related Peripheral Neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(7):1965–1972. <https://doi.org/10.1111/acer.12470>.
40. Peters T.J., Kotowicz J., Nyka W., Kozubski W., Kuznetsov V., Vanderbist F. et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol and Alcoholism*. 2006;41(6):636–642. <https://doi.org/10.1093/alc/41.6.636>.
41. Fennelly J., Frank O., Baker H., Leevy C.M. Peripheral neuropathy of the alcoholic: I, aetiological role of aneurin and other B-complex vitamins. *Br Med J*. 1964;2(5420):1290–1292. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5420.1290>.
42. Peter G., Borbe H.O. Absorption of [7,8-14C]rac- α -lipoic acid from in situ ligated segments of the gastrointestinal tract of the rat. *Arzneimittel-Forschung*. 1995;45(3):293–299. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7741788>.
43. Pisova N.V. "Masks" of alcoholic polyneuropathy. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-114-118>.
44. Golovacheva V.A. Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-96-103>.

Информация об авторах:

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

Сахарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., врач-невролог многопрофильного клинико-диагностического центра, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; EVSakharova@yandex.ru

Information about the authors:

Galina N. Belskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Multidisciplinary Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; center@neurology.ru

Ekaterina V. Sakharova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist at the Multidisciplinary Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; EVSakharova@yandex.ru

Современные тенденции в реабилитации пациентов со спастическим парезом при очаговом поражении головного мозга

Л.В. Крылова¹, ORCID: 0000-0002-2877-3094, krylova-larisa@bk.ru

Д.Р. Хасанова²✉, ORCID: 0000-0002-8825-2346, dhasanova@mail.ru

Н.В. Агафонова³, ORCID: 0000-0003-3351-7770, Agafonova_nataly@list.ru

¹ Госпиталь для ветеранов войн г. Набережные Челны; 423803, Россия, Набережные Челны, набережная Тукая, д. 39

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

³ Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12а

Резюме

Спастичность является одним из наиболее частых двигательных нарушений, и ее развитие связано с такими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), как инсульт, рассеянный склероз, церебральный паралич, черепно-мозговая и спинальная травмы, опухоли ЦНС, нейродегенеративные заболевания. Постинсультная спастичность развивается примерно у 40% пациентов, тяжелую и инвалидизирующую спастичность имеют около 15% пациентов. Согласно статистическим данным, после черепно-мозговых травм примерно у 75% пациентов развивается спастичность, при этом половине из них требуется лечение. Спастичность ухудшает ходьбу, затрудняет гигиену, одевание, затрудняет реабилитационные мероприятия, снижает качество жизни пациента и членов его семьи. В последние годы это двигательное нарушение активно изучается, появились новые сведения о патофизиологии спастического пареза и обнадеживающие данные по улучшению функции у пациентов, получающих в рамках мультидисциплинарной реабилитации инъекции ботулотоксина.

В статье представлены данные последних систематических обзоров по эффективности различных реабилитационных технологий для лечения спастичности, в т. ч. с применением ботулинического токсина типа А.

Применение ботулинического нейротоксина для лечения спастического пареза верхней и нижней конечностей является предпочтительным методом комплексной мультидисциплинарной реабилитации пациентов со спастичностью и имеет наивысший уровень доказательности.

В настоящее время не вызывает сомнений, что ботулотоксин должен применяться как можно раньше у пациентов с формирующимся патологическим двигательным паттерном, что может способствовать его изменению и сохранению длины мышцы. Но остается открытым вопрос, какая реабилитационная технология наиболее эффективна для усиления и пролонгации действия ботулинического нейротоксина. На сегодняшний день на него нет однозначного ответа.

Ключевые слова: спастичность, очаговое поражение головного мозга, ботулотоксин, реабилитация, патологический двигательный паттерн, верхняя конечность, нижняя конечность

Для цитирования: Крылова Л.В., Хасанова Д.Р., Агафонова Н.В. Современные тенденции в реабилитации пациентов со спастическим парезом при очаговом поражении головного мозга. *Медицинский совет*. 2021;(10):101-107.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-101-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current trends in the rehabilitation of patients with spastic paresis with focal brain damage

Larisa V. Krylova¹, ORCID: 0000-0002-2877-3094, krylova-larisa@bk.ru

Dina R. Khasanova²✉, ORCID: 0000-0002-8825-2346, dhasanova@mail.ru

Nataly V. Agafonova³, ORCID: 0000-0003-3351-7770, Agafonova_nataly@list.ru

¹ Hospital of War Veterans, Naberezhnye Chelny; 39, Tukay Emb., Naberezhnye Chelny, 423803, Russia

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a, Karbyshev St., Kazan, 420101, Russia

Abstract

Spasticity is one of the most frequent movement disorders and its development is associated with such CNS lesions as stroke, multiple sclerosis, cerebral palsy, craniocerebral and spinal injuries, CNS tumors, neurodegenerative diseases. Post-stroke spasticity develops in about 40% of patients, and about 15% of patients have severe and disabling spasticity. According to statistics, after TBI, about 75% of patients develop spasticity, and half of them require treatment.

Spasticity worsens walking, complicates hygiene, dressing, complicates rehabilitation measures, and reduces the quality of life of patients and his family members. In recent years, this movement disorder has been actively studied, new data have appeared on the pathophysiology of spastic paresis and encouraging data on improving function in patients receiving botulinum toxin injections as part of multidisciplinary rehabilitation.

The article presents data from the latest systematic reviews on the effectiveness of various rehabilitation technologies for the treatment of spasticity.

The use of botulinum neurotoxin for the treatment of spastic paresis of the upper and lower extremities is the preferred method of complex multidisciplinary rehabilitation of patients with spasticity and has the highest level of evidence.

Currently, there is no doubt that botulinum toxin should be used as early as possible in patients with an emerging pathological movement pattern, which can contribute to pattern change and muscle length maintenance. But the question remains: which rehabilitation technology is most effective for enhancing and prolonging the action of botulinum neurotoxin. To date, there is no clear answer to this question.

Key words: spasticity, focal brain damage, botulinum toxin, rehabilitation, pathological movement pattern, upper limb, lower limb

For citation: Krylova L.V., Khasanova D.R., Agafonova N.V. Current trends in the rehabilitation of patients with spastic paresis with focal brain damage. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):101-107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-101-107>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Спастичность является одним из наиболее частых двигательных нарушений, и ее развитие связано с такими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), как инсульт, рассеянный склероз, церебральный паралич, черепно-мозговая и спинальная травмы, опухоли ЦНС, нейродегенеративные заболевания [1–3].

Постинсультная спастичность развивается примерно у 40% пациентов, тяжелую и инвалидизирующую спастичность имеют около 15% пациентов [4, 5]. Примерно у одной трети пациентов с рассеянным склерозом наблюдается минимальная спастичность, в то же время 30% имеют умеренную или тяжелую спастичность, а у 4% развивается генерализованная форма, которая препятствует повседневной активности [6, 7]. Согласно статистическим данным, после черепно-мозговой травмы примерно у 75% пациентов развивается спастичность, при этом половине из них требуется лечение [8].

На сегодняшний день спастичность определяется как нарушение сенсомоторного контроля, возникающее в результате поражения верхнего мотонейрона и проявляющееся в перемежающейся или длительной непривычной активации мышц [9]. Спастичность – это один из компонентов синдрома верхнего мотонейрона (ВМН). Пациенты со спастическим гемипарезом могут иметь и другие симптомы ВМН, такие как клонусы, симптом Бабинского, гиперрефлексию, дистонию, ассоциированные реакции, парез, синкинезии [10, 11].

У пациентов со спастичностью изменяется поза, нарушается мелкая моторика, движения могут быть внезапными и малоуправляемыми, могут выпадать содружественные движения, что ведет к нарушению баланса, равновесия и повышает риск падений. Спастичность ухудшает ходьбу, затрудняет гигиену, одевание, сексуальную активность, снижает настроение, самооценку и мотивацию. У пациентов со спастичностью усиливаются депрессия и боль, значительно снижается качество жизни [12]. Уменьшение сократительной способности мышц приводит к изменениям мягких тканей, развитию фиброза и контрактуры [4]. Нарушение двигательной активности

значительно увеличивает нагрузку на ухаживающих лиц и семью, ухудшая их физическое и эмоциональное здоровье [5, 13].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СПАСТИЧНОСТИ

В патофизиологии спастического пареза существуют два взаимосвязанных механизма:

1. Спинальный механизм, связанный с изменениями функционирования спинальных нейронов и двигательных подсистем. Происходит пресинаптическое растормаживание ГАМК-ergicических IA-терминалей, уменьшение глицинергического реципрокного торможения, гипервозбудимость α -мотонейронов, снижение возбудимости IB-интернейронов, дезорганизация постсинаптического глицинергического ингибирования [14, 15].

2. Супраспинальный и супрасегментарный механизмы. Изолированное поражение пирамидного тракта вызывает парез, гипотонию и гипорефлексию. Для развития спастичности необходимо вовлечение в патологический процесс премоторной и дополнительной моторной зоны коры головного мозга. Их волокна формируют вместе с пирамидными волокнами кортикоретикулярный тракт, а ретикулярная формация является мощным тормозным центром для регулирования рефлекса растяжения. Важная роль в формировании спастичности принадлежит дорсальному ретикулоспинальному тракту, который обеспечивает ингибиторное влияние на спинальный рефлекс растяжения [14, 15].

Кроме того, важную роль в развитии спастичности имеют изменения физиологических свойств самой мышцы. Иммобилизация паретичной конечности приводит к развитию спастической миопатии, т. е. происходят уменьшение длины саркомера, атрофия мышечного волокна, изменения во внеклеточном матриксе [16, 17].

Таким образом, развитие спастического пареза является следствием целого комплекса сложных изменений в соматосенсорной и двигательной системах, и основной причиной формирования спастичности является дисбаланс супраспинального контроля и гиперактивности афферентов.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ СО СПАСТИЧНОСТЬЮ

При центральном гемипарезе значительное повышение тонуса наблюдается в антигравитационных мышцах: сгибателях верхней конечности и разгибателях нижней конечности.

Основные паттерны спастичности руки хорошо известны: приведение и внутренняя ротация плеча, сгибание руки в локтевом суставе, пронация предплечья, сгибание кисти в лучезапястном суставе, сжатый кулак, согнутые пальцы и один палец в кулаке [18]. Основными клиническими паттернами спастичности нижней конечности являются: приведение бедра, сгибание колена, разгибание колена, эквиноварусная деформация стопы, подошвенное сгибание стопы, стриарный палец, сгибание пальцев [19].

Вариантов спастичности верхней конечности гораздо больше, и их формирование зависит от топики поражения головного мозга. Так, при геморрагическом инсульте часто наблюдаются разгибательные паттерны и спастическая дистония. Последняя представляет собой спонтанную гиперактивность в покое, которая деформирует суставы и положение тела, являясь основной причиной социальной дезадаптации [20].

Клиническая оценка пациента со спастичностью должна проводиться не только с целью выявления заинтересованных мышц, но также с учетом сопутствующего неврологического дефицита, влияния существующей спастичности на повседневную жизнь пациента и его семьи. Это важно для составления индивидуальной реабилитационной программы. Необходимо оценить объем пассивных и активных движений конечности, мышечную силу, провести гониометрию активно и пассивно, интенсивность боли в покое и при движении, общее состояние пациента, наличие сопутствующей патологии: запоров, пролежней, уроинфекции, так как это может усиливать спастичность.

Для оценки мышечного тонуса традиционно применяется модифицированная шкала Эшвортса, которая была разработана в 1964 г. и модифицирована R.W. Bohannon и M.B. Smith в 1987 г. (Modified Ashworth Scale – MAS) [21, 22]. Но данная шкала не позволяет отличить спастичность от мышечной ригидности. Об истинной спастичности можно судить, используя шкалу Тардье, которая была разработана в 1954 г. и модифицирована в 1999 г. R. N. Boyd и H.K. Graham (Modified Tardieu Scale – MTS). Шкала Тардье рассчитана на каждую группу мышц и позволяет оценить угол спастичности как разницу между пассивным диапазоном движения, измеряемым во время медленного растяжения, и пассивным быстрым растяжением. Полученный угол и является истинной спастичностью. Большая и маленькая разницы углов идентифицируют спастичность и мышечную ригидность. Качество мышечной реакции при быстром пассивном растяжении также оценивается от 0 до 4 балов [23–25].

Для оценки интенсивности боли в паретичной конечности можно использовать визуальную аналоговую шкалу

боли (ВАШ) [26]. Степень функциональной независимости, повседневной активности и инвалидизации оценивается по данным шкалы Бартел (Barthel Index), FIM, шкалы Рэнкина (Rankin Scale) [27, 28]. Оценку функциональной активности кисти можно провести с помощью теста с 9 колышками (Nine Hole Peg Test), теста Френчай (Frenchay Arm Test), шкалы уровня активности руки (ARM) [29, 30]. Функцию нижней конечности можно оценить, определяя скорость ходьбы с помощью 10-метрового теста и измерения ширины шага [31]. Также на сегодняшний день возможна и информативна видеооценка ходьбы пациента для анализа паттерна спастичности в динамике.

Важное значение в лечении пациентов со спастичностью имеет постановка цели с использованием шкалы GAS (Goal Assessment Scale). Это пятибалльная шкала, по которой оценивается каждая цель. Цели должны быть реалистичные и задаваться совместно пациентом, членами семьи и врачом [32].

Ведение пациентов со спастичностью требует проведения комплекса реабилитационных мероприятий мультидисциплинарной командой специалистов совместно с пациентом и членами его семьи.

С января 2021 г. вступил в силу новый «Порядок организации медицинской реабилитации». Диагноз должен формулироваться не только по МКБ-10, но и с использованием Международной классификации функционирования (ICF), что позволит оценить структуры, функции, активность и участие пациента с учетом средовых факторов и направить реабилитационный процесс на достижение пациентом максимальной независимости и общественной активности [33].

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СПАСТИЧЕСКИМ ПАРЕЗОМ

Планируя реабилитационные мероприятия пациенту со спастическим парезом, необходимо обратить внимание на потенциальные ноцицептивные провоцирующие факторы, такие как пролежни, инфекцию мочевыводящих путей и образование камней, запоры, геморрой, трещины или вросшие ногти. Устранение провоцирующих факторов может уменьшить мышечную гиперактивность [34].

В структуру комплекса реабилитационных мероприятий входят: медикаментозное лечение, лечебная физкультура, механотерапия, рефлексотерапия, различные физиотерапевтические технологии, эрготерапия, когнитивный тренинг, занятия с психологом.

Для успешного лечения спастичности необходимо применение методов реабилитации с доказанным уровнем эффективности. На сегодняшний день представлено небольшое количество Кокрейновских обзоров по лечению спастичности, но имеется достаточное число систематических обзоров с анализом основных реабилитационных технологий.

Так, в Кокрейновском обзоре по медикаментозному лечению спастичности было выявлено отсутствие иссле-

дований и доказательств, касающихся фармакологических вмешательств (за исключением ботулотоксина) для лечения спастичности. Были представлены однозначные доказательства, что прием системных спазмолитиков может приводить к повышенному риску нежелательных явлений [35].

В 2019 г. был представлен Кокрейновский обзор, в котором проанализировали девять рандомизированных исследований с использованием различных реабилитационных технологий, применяемых для лечения спастичности у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму. Во включенных исследованиях не было показано влияния реабилитационных методов на уменьшение боли при спастичности, на самообслуживание и качество жизни, не было получено убедительных данных о преимуществе динамических ортезов для снижения спастичности и увеличения объема движений в сравнении с применением обычных ортезов. Было также показано, что физиотерапия оказывает такое же влияние на спастичность, как гипсование или гипсование после ботулиновой терапии. Одним из выводов обзора явилось то, что эффективнее плацебо ботулотоксин снижает спастичность через 4 нед. и баклофен – тонус через 6 ч [36].

В метаанализе J.E. Harris и J.J. Eugenxand показали, что силовые тренировки безопасны и эффективны, не оказывают негативного влияния на мышечный тонус, способствуют повышению мышечной силы и не усиливают боль [37].

Влияние чрескожной электронейростимуляции (ЧЭНС) на спастичность, равновесие и скорость ходьбы было проанализировано S. Lin et al. в систематическом обзоре. Было показано, что ЧЭНС достоверно уменьшает спастичность, способствует увеличению скорости ходьбы, улучшает статическое равновесие, но не оказывает влияния на динамическое равновесие [38]. Позитивное влияние ЧЭНС на спастичность было также показано в систематическом обзоре M. Amreen et al.: ЧЭНС в качестве дополнительной реабилитационной технологии эффективна для снижения спастичности при применении более 30 мин в день у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта [39].

В последние годы все больше убедительных данных по применению ударно-волновой терапии для лечения спастичности. В систематическом обзоре J. Xiang et al. показали, что ударно-волновая терапия достоверно снижает спастичность, является безопасным и эффективным неинвазивным методом лечения, влияет на выработку оксида азота, который участвует в нейротрансмиссии, синаптической пластичности в ЦНС и уменьшает явления фиброза в мышце [40].

В систематическом обзоре A. McIntyre et al. по использованию транскраниальной магнитной стимуляции для лечения спастичности было показано, что в настоящее время имеются умеренные данные об эффективности данной реабилитационной технологии по снижению спастичности [41].

Y. Cai et al. показали эффективность электропунктуры в сочетании с обычными реабилитационными технологиями для снижения спастичности в верхней и нижней конечностях, улучшения двигательной функции и повседневной активности. Но необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального протокола данной технологии для лечения спастического пареза [42].

Систематический обзор A.P. Salazar et al. по эффективности статического растяжения при спастичности верхней конечности показал низкое качество доказательств того, что статическое растяжение с позиционными ортезами эффективно для снижения спастичности по сравнению с отсутствием терапии у лиц в позднем восстановительном периоде после инсульта. Кроме того, были выявлены доказательства низкого качества того, что статическое растяжение в сочетании с традиционной физиотерапией не лучше, чем обычная физиотерапия для предотвращения потери подвижности верхней конечности у пациентов, перенесших инсульт [43].

В 2018 г. были представлены Австрийские рекомендации по нейрореабилитации после инсульта. Для пациентов со спастичностью уровень доказательности IIIС имеют такие реабилитационные технологии, как ортезирование, гипсование, позиционирование, растяжение, активные и пассивные тренировки. Наивысший уровень доказательности IA для лечения спастичности имеет ботулинический нейротоксин типа А [44].

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А В ЛЕЧЕНИИ СПАСТИЧЕСКОГО ПАРЕЗА

В 1989 г. произошло первое применение ботулотоксина для лечения спастичности. Пилотные рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые исследования по оценке эффективности и безопасности ботулотоксина при спастичности у взрослых появились в 1995 и 1996 г.

Ботулотоксин синтезируется бактерией *Clostridium botulinum*. Штаммы бактерии синтезируют семь антигенов различных нейротоксинов, обозначенных А–Г. В клинической практике разрешены к использованию два серотипа – А и В. В РФ разрешен к применению ботулинический токсин типа А.

Действие ботулотоксина основано на блокаде нейромышечных синапсов и предотвращения взаимодействия везикул с ацетилхолином с пресинаптической мембраной, вследствие чего блокируется выход ацетилхолина в синаптическую щель [45].

Имеются данные и о центральном механизме действия ботулотоксина. Доказано его действие на центральную и периферическую нейропатическую боль [46, 47]. Это важно для пациентов со спинальной травмой, болевым плечом после инсульта, рассеянным склерозом.

Воздействие ботулотоксина на проявления спастичности создает возможность для трансформации сенсомоторной системы и позволяет переучивать или восстанавливать двигательную функцию конечности [48].

Действие ботулинотерапии при лечении спастичности общепризнано, безопасно и широко применяется. В литературе представлено большое количество исследований, показавших эффективность ботулотоксина при лечении спастичности верхней конечности [18, 49, 50].

В последние годы появилось достаточно много исследований по оценке уровня эффективности и профиля безопасности ботулинического нейротоксина при лечении спастичности нижней конечности [19, 51–53]. Не менее важно, чтобы наряду с улучшением мелкой моторики руки пациент был максимально независим в функции ходьбы и имел хорошую опору стопы, что значительно снижает риск падений и переломов, улучшит баланс и качество жизни.

И если ранее ботулотоксин применяли в позднем восстановительном периоде инсульта, то на сегодняшний день считается, что раннее начало лечения будет способствовать предотвращению укорочения мышцы, фиброзных изменений, формирования контрактур и, таким образом, функциональному улучшению [54, 55].

Наиболее ранние опубликованные исследования по спастичности касались вопроса эффективности и безопасности ботулотоксина в относительно небольших дозах. В настоящее время исследования по лечению спастичности проводятся с большой выборкой пациентов, и вектор науки сместился в сторону изучения влияния ботулотоксина на улучшение активной функции конечности и качество жизни пациента [56].

Так, в исследовании AUL J.M. Gracies et al. с применением абботулотоксина А в отдаленном периоде после очагового поражения головного мозга наряду со снижением мышечного тонуса и спастичности было отмечено также влияние ботулотоксина на улучшение активной функции верхней конечности [57].

А в исследовании ALL с применением абботулотоксина А для лечения спастичности нижней конечности было показано, что повторные инъекции ботулотоксина сопровождаются прогрессивным увеличение скорости

ходьбы [31]. Результаты данного исследования в 2019 г. послужили основой для регистрации нового показания: симптоматическое лечение фокальной спастичности нижних конечностей у взрослых.

В настоящее время появляется все больше исследований с изучением вопроса: какой реабилитационной технологией дополнить инъекции ботулотоксина, чтобы получить наилучший и длительный результат. Пока однозначного ответа на этот вопрос нет. Имеются данные по применению после ботулотоксина электростимуляции, физиотерапии, растяжения, ортезирования, тейпирования, CIMT-терапии [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спастичность – важная медико-социальная проблема, которая препятствует функциональному восстановлению пациентов, требует больших финансовых затрат со стороны государства и эмоционально-психологической стойкости пациента и членов его семьи. Реабилитация пациентов со спастическим парезом – длительный процесс, требующий подбора оптимальных комбинаций реабилитационных технологий с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Ботулинотерапия должна быть одной из технологий продолженной комплексной реабилитации в руках специалиста по физической и реабилитационной медицине. Принятие решения о применении ботулотоксина должно проводиться в обсуждении мультидисциплинарной реабилитационной команды при постановке целей и задач этапной реабилитации, формировании реабилитационных программ с выбором мышц-мишеней с учетом характера двигательного паттерна, дозы препарата и комбинативности с другими реабилитационными методами, а также с учетом возможности самореабилитации.



Поступила / Received 24.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2021

Принята в печать / Accepted 24.06.2021

Список литературы / References

1. Doan Q.V., Brashear A., Gillard P.J., Varon S.F., Vandenburg A.M., Turkel C.C., Elovic E.P. Relationship between Disability and Health-Related Quality of Life and Caregiver Burden in Patients with Upper Limb Poststroke Spasticity. *PM R.* 2012;4(1):4–10. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.10.001>.
2. Martin A., Abogunrin S., Kurth H., Dinet J. Epidemiological, Humanistic, and Economic Burden of Illness of Lower Limb Spasticity in Adults: A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:111–122. <https://doi.org/10.2147/NDT.S53913>.
3. Hobart J.C., Riazi A., Thompson A.J., Styles I.M., Ingram W., Vickery P.J. et al. Getting the Measure of Spasticity in Multiple Sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain.* 2006;129(Pt 1):224–234. <https://doi.org/10.1093/brain/awh675>.
4. Wissel J., Manack A., Brainin M. Toward an Epidemiology of Poststroke Spasticity. *Neurology.* 2013;80(3 Suppl 2):S13–S19. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182762448>.
5. Zorowitz R.D., Gillard P.J., Brainin M. Poststroke Spasticity: Sequelae and Burden on Stroke Survivors and Caregivers. *Neurology.* 2013;80(3 Suppl 2):S45–S52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182764c86>.
6. Rizzo M.A., Hadjimichael O.C., Preiningerova J., Vollmer T.L. Prevalence and Treatment of Spasticity Reported by Multiple Sclerosis Patients. *Mult Scler.* 2004;10(5):589–595. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1085oa>.
7. Buhse M. Assessment of Caregiver Burden in Families of Persons with Multiple Sclerosis. *J Neurosci Nurs.* 2008;40(1):25–31. <https://doi.org/10.1097/01376517-200802000-00005>.
8. Adams M.M., Hicks A.L. Spasticity after Spinal Cord Injury. *Spinal Cord.* 2005;43(10):577–586. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101757>.
9. Pandyan A.D., Gregoric M., Barnes M.P., Wood D., Van Wijck F., Burridge J. et al. Spasticity: Clinical Perceptions, Neurological Realities and Meaningful Measurement. *Disabil Rehabil.* 2005;27(1–2):2–6. <https://doi.org/10.1080/09638280400014576>.
10. Kheder A., Nair K.P. Spasticity: Pathophysiology, Evaluation and Management. *Pract Neurol.* 2012;12(5):289–298. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000155>.
11. Mayer N.H., Esquenazi A. Muscle Overactivity and Movement Dysfunction in the Upper Motoneuron Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003;14(4):855–883. [https://doi.org/10.1016/s1047-9651\(03\)00093-7](https://doi.org/10.1016/s1047-9651(03)00093-7).
12. Thompson A.J., Jarrett L., Lockley L., Marsden J., Stevenson V.L. Clinical Management of Spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(4):459–463. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.035972>.
13. Бойко А.Н., Лаш Н.Ю., Батышева Т.Т. Повышение мышечного тонуса: этиология, патогенез, коррекция. *Справочник поликлинического врача.* 2004;(1):28–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26687715&>.

- Boyko A.N., Lasch N.Yu., Batysheva T.T. Increased Muscle Tone: Etiology, Pathogenesis, Correction. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Reference Book*. 2004;(1):28–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26687715&>.
14. Trompetto C., Marinelli L., Mori L., Pelosin E., Currà A., Molfetta L., Abbruzzese G. Pathophysiology of Spasticity: Implications for Neurorehabilitation. *Biomed Res Int*. 2014;354906. <https://doi.org/10.1155/2014/354906>.
15. Mukherjee A., Chakravarty A. Spasticity Mechanisms – for the Clinician. *Front Neurol*. 2010;1:149. <https://doi.org/10.3389/fneur.2010.00149>.
16. Gracies J.M. Pathophysiology of Spastic Paresis. I: Paresis and Soft Tissue Changes. *Muscle Nerve*. 2005;31(5):535–551. <https://doi.org/10.1002/mus.20284>.
17. De Bruin M., Smeulders M.J., Kreulen M., Huijing P.A., Jaspers R.T. Intramuscular Connective Tissue Differences in Spastic and Control Muscle: A Mechanical and Histological Study. *PLoS One*. 2014;9(6):e101038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101038>.
18. Simpson D.M., Patel A.T., Alfaro A., Ayyoub Z., Charles D., Dashtipour K. et al. OnabotulinumtoxinA Injection for Poststroke Upper-Limb Spasticity: Guidance for Early Injectors From a Delphi Panel Process. *PM R*. 2017;9(2):136–148. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.06.016>.
19. Esquenazi A., Alfaro A., Ayyoub Z., Charles D., Dashtipour K., Graham G.D. et al. OnabotulinumtoxinA for Lower Limb Spasticity: Guidance From a Delphi Panel Approach. *PM R*. 2017;9(10):960–968. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.02.014>.
20. Yelnik A.P., Simon O., Parratte B., Gracies J.M. How to Clinically Assess and Treat Muscle Overactivity in Spastic Paresis. *J Rehabil Med*. 2010;42(9):801–807. <https://doi.org/10.2340/16501977-0613>.
21. Ashworth B. Preliminary Trial of Carisoprodol in Multiple Sclerosis. *Practitioner*. 1964;192:540–542. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14143329/>.
22. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater Reliability of a Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(2):206–207. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>.
23. Tardieu G., Shentoub S., Delarue R. Research on a Technic for Measurement of Spasticity. *Rev Neurol (Paris)*. 1954;91(2):143–144. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14358132/>.
24. Morris S. Ashworth and Tardieu Scale: Their Clinical Relevance for Measuring Spasticity in Adult and Pediatric Neurological Populations. *Phys Ther Rev*. 2002;7(1):53–62. <https://doi.org/10.1179/108331902125001770>.
25. Haugh A.B., Pandyan A.D., Johnson G.R. A Systematic Review of the Tardieu Scale for the Measurement of Spasticity. *Disabil Rehabil*. 2006;28(15):899–907. <https://doi.org/10.1080/09638280500404305>.
26. Scott J., Huskisson EC. Graphic Representation of Pain. *Pain*. 1976;2(2):175–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1026900/>.
27. Ozakir S., Siviroglu K. Botulinum Toxin in Poststroke Spasticity. *Clin Med Res*. 2007;5(2):132–138. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.716>.
28. Van Swieten J.C., Koudstaal PJ., Visser M.C., Schouten H.J., van Gijn J. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–607. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>.
29. Oxford Grice K., Vogel K.A., Le V., Mitchell A., Muniz S., Vollmer M.A. Adult Norms for a Commercially Available Nine Hole Peg Test for Finger Dexterity. *Am J Occup Ther*. 2003;57(5):570–573. <https://doi.org/10.5014/ajot.57.5.570>.
30. Wallace J.D. Summary of Combined Clinical Analysis of Controlled Clinical Trials with Tizanidine. *Neurology*. 1994;44(11 Suppl 9):S60–S68. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7970013/>.
31. Gracies J.M., Esquenazi A., Brashears A., Banach M., Kocer S., Jech R. et al. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA in Spastic Lower Limb: Randomized Trial and Extension. *Neurology*. 2017;89(22):2245–2253. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004687>.
32. Turner-Stokes L., Baguley J.J., De Graaff S., Katalai P., Davies L., McCrory P., Hughes A. Goal Attainment Scaling in the Evaluation of Treatment of Upper Limb Spasticity with Botulinum Toxin: A Secondary Analysis from a Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *J Rehabil Med*. 2010;42(1):81–89. <https://doi.org/10.2340/16501977-0474>.
33. Одинак М.М., Литвиненко И.В. (ред.). *Нервные болезни*. СПб.: СпецЛит; 2020. 575 с. Режим доступа: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-01025-1/978-5-299-01025-1.pdf>.
Одинак М.М., Литвиненко И.В. (eds.). *Nervous Diseases*. St Petersburg: SpetsLit; 2020. 575 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-01025-1/978-5-299-01025-1.pdf>.
34. Yelnik A.P., Simon O., Parratte B., Gracies J.M. How to Clinically Assess and Treat Muscle Overactivity in Spastic Paresis. *J Rehabil Med*. 2010;42(9):801–807. <https://doi.org/10.2340/16501977-0613>.
35. Lindsay C., Kouzouna A., Simcox C., Pandyan A.D. Pharmacological Interventions Other Than Botulinum Toxin for Spasticity after Stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD010362. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27711973/>.
36. Laxe S. Which Interventions Are Useful for Managing Muscle Spasticity in Individuals Who Sustained Traumatic Brain Injury? – A Cochrane Review Summary with Commentary. *NeuroRehabilitation*. 2019;44(1):157–159. <https://doi.org/10.3233/NRE-189003>.
37. Harris J.E., Eng JJ. Strength Training Improves Upper-Limb Function in Individuals with Stroke: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2010;41(1):136–140. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.567438>.
38. Lin S., Sun Q., Wang H., Xie G. Influence of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Spasticity, Balance, and Walking Speed in Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Rehabil Med*. 2018;50(1):3–7. <https://doi.org/10.2340/16501977-2266>.
39. Mahmood A., Veluswamy S.K., Hombali A., Mullick A., N M., Solomon J.M. Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Spasticity in Adults with Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(4):751–768. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.10.016>.
40. Xiang J., Wang W., Jiang W., Qian Q. Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Spasticity in Post-Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Rehabil Med*. 2018;50(10):852–859. <https://doi.org/10.2340/16501977-2385>.
41. McIntyre A., Mirkowski M., Thompson S., Burhan A.M., Miller T., Teasell R. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Spasticity Poststroke. *PM R*. 2018;10(3):293–302. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.10.001>.
42. Cai Y., Zhang C.S., Liu S., Wen Z., Zhang A.L., Guo X. et al. Electroacupuncture for Poststroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(12):2578.e4–2589.e4. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.03.023>.
43. Salazar A.P., Pinto C., Ruschel Mossi J.V., Figueiro B., Lukrafka J.L., Pagnussat A.S. Effectiveness of Static Stretching Positioning on Post-Stroke Upper-Limb Spasticity and Mobility: Systematic Review with Meta-Analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;6(2):274–282. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.004>.
44. Austrian Guideline of Neurorehabilitation after Stroke. *Neurologisch*. 2018;35. Available at: https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf.
45. Dolly J.O., Aoki K.R. The Structure and Mode of Action of Different Botulinum Toxins. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl 4):1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01648.x>.
46. Park J., Chung M.E. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):224. <https://doi.org/10.3390/toxins10060224>.
47. Park J., Park H.J. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2017;9(9):260. <https://doi.org/10.3390/toxins9090260>.
48. Li S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke. *Front Neurol*. 2017;8:120. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00120>.
49. Turkel C.C., Bowen B., Liu J., Brin M.F. Pooled Analysis of the Safety of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Poststroke Spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(6):786–792. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.02.015>.
50. Jia S., Liu Y., Shen L., Liang X., Xu X., Wei Y. Botulinum Toxin Type A for Upper Limb Spasticity in Poststroke Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(6):104682. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104682>.
51. Olver J., Esquenazi A., Fung V.S., Singer B.J., Ward A.B. Botulinum Toxin Assessment, Intervention and Aftercare for Lower Limb Disorders of Movement and Muscle Tone in Adults: International Consensus Statement. *Eur J Neurol*. 2010;17(2 Suppl):57–73. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03128.x>.
52. Gupta A.D., Chu W.H., Howell S., Chakraborty S., Koblar S., Visvanathan R. et al. A Systematic Review: Efficacy of Botulinum Toxin in Walking and Quality of Life in Post-Stroke Lower Limb Spasticity. *Syst Rev*. 2018;7(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0670-9>.
53. Sun L.C., Chen R., Fu C., Chen Y., Wu Q., Chen R. et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Limb Spasticity after Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2019;8329306. <https://doi.org/10.1155/2019/8329306>.
54. Rosales R.L., Kong K.H., Goh K.J., Kumthornthip W., Mok V.C., Delgado-De Los Santos M.M. et al. Botulinum Toxin Injection for Hypertonicity of the Upper Extremity within 12 Weeks after Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(7):812–821. <https://doi.org/10.1177/1545968311430824>.
55. Rosales R.L., Efendi F., Teleg E.S., Delos Santos M.M., Rosales M.C., Ostrea M. et al. Botulinum Toxin as Early Intervention for Spasticity after Stroke or Non-Progressive Brain Lesion: A Meta-Analysis. *J Neurol Sci*. 2016;371:6–14. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.005>.
56. Tao W., Yan D., Li J.H., Shi Z.H. Gait Improvement by Low-Dose Botulinum Toxin A Injection Treatment of the Lower Limbs in Subacute Stroke Patients. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(3):759–762. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.759>.
57. Gracies J.M., O'Dell M., Vecchio M., Hedera P., Kocer S., Rudzinska-Bar M. et al. Effects of Repeated AbobotulinumtoxinA Injections in Upper Limb Spasticity. *Muscle Nerve*. 2018;57(2):245–254. <https://doi.org/10.1002/mus.25721>.
58. Mills P.B., Finlayson H., Sudol M., O'Connor R. Systematic Review of Adjunct Therapies to Improve Outcomes Following Botulinum Toxin Injection for Treatment of Limb Spasticity. *Clin Rehabil*. 2016;30(6):537–548. <https://doi.org/10.1177/0269215515593783>.

Информация об авторах:

Крылова Лариса Владимировна, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с поражением центральной нервной системы, Госпиталь для ветеранов войн г. Набережные Челны; 423803, Россия, Набережные Челны, набережная Тукая, д. 39; krylova-larisa@bk.ru

Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский государственный медицинский университет; Россия, Казань, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; dhasanova@mail.ru

Агафонова Наталья Васильевна, врач-невролог неврологического отделения, Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12а; Agafonova_nataly@list.ru

Information about the authors:

Larisa V. Krylova, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Disorders, Hospital of War Veterans, Naberezhnye Chelny; 39, Tukay Emb., Naberezhnye Chelny, 423803, Russia; krylova-larisa@bk.ru

Dina R. Khasanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Advanced Studies and professional retraining of specialists, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dhasanova@mail.ru

Nataly V. Agafonova, Neurologist of the Neurological Department, Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a, Karbyshev St., Kazan, 420101, Russia; Agafonova_nataly@list.ru

Клиническое наблюдение течения COVID-19 у больных рассеянным склерозом на фоне терапии препаратом окрелизумаб: два клинических случая

Е.В. Попова✉, ORCID: 0000-0003-2676-452X, ani_retake1@mail.ru

М.И. Александров, ORCID: 0000-0002-3242-4444

И.А. Трубникова, ORCID: 0000-0001-9102-6676

С.Р. Зейналова, ORCID: 0000-0001-9261-2159

Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Резюме

В 2020 г. была объявлена пандемия COVID-19, и многим профессиональным медицинским сообществам пришлось пересмотреть алгоритмы ведения больных, относящихся к повышенным группам риска. Помимо таких факторов риска, как избыточная масса тела, возраст старше 65 лет, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и бронхиальная астма, необходимо также акцентировать внимание и на других хронических заболеваниях с учетом возможной иммуносупрессивной терапии. В данной публикации представлены два клинических случая перенесенной инфекции COVID-19 больными рассеянным склерозом, находящимися на терапии препаратом окрелизумаб. В ходе заболевания у обеих пациенток развился цитокиновый шторм и проводилась терапия блокаторами ИЛ-6. Оба случая завершились выздоровлением с последующим возвращением к анти-В-клеточной терапии. С учетом механизма действия препарата окрелизумаб имеются более высокие риски инфекционных осложнений, в т. ч. и при COVID-19, однако летальность не превышает среднего уровня по популяции. Опубликованная к настоящему времени информация, возможно, послужит поводом для рассмотрения вопроса о применении расширенного интервала дозирования с целью минимизировать возможные риски инфицирования COVID-19, которые, вероятно, наиболее высоки именно в первые месяцы после инфузии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, COVID-19, пандемия, цитокиновый шторм, окрелизумаб

Для цитирования: Попова Е.В., Александров М.И., Трубникова И.А., Зейналова С.Р. Клиническое наблюдение течения COVID-19 у больных рассеянным склерозом на фоне терапии препаратом окрелизумаб: два клинических случая. Медицинский совет. 2021;(10):108–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-108-111>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observation of the course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis during ocrelizumab therapy: two clinical cases

Ekaterina V. Popova✉, ORCID: 0000-0003-2676-452X, ani_retake1@mail.ru

Maxim I. Alexandrov, ORCID: 0000-0002-3242-4444

Inessa A. Trubnikova, ORCID: 0000-0001-9102-6676

Svetlana R. Zeynalova, ORCID: 0000-0001-9261-2159

City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic was announced in 2020, and many professional medical societies had to review their algorithms for the management of high-risk patients. In addition to risk factors such as overweight, age over 65 years, cardiovascular disease, diabetes mellitus, and bronchial asthma, other chronic diseases should also be emphasized, taking into account possible immunosuppressive therapy. This publication presents two clinical cases of COVID-19 infection in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. During the course of the disease, both patients developed a cytokine storm and were treated with IL-6 blockers. Both cases ended with recovery and a subsequent return to anti-B-cell therapy. Given the mechanism of action of ocrelizumab, there are higher risks of infectious complications, including with COVID-19, but mortality is not higher than the population average. The information published to date may serve as a reason to consider the use of extended dosing intervals to minimize the possible risks of COVID-19 infection, which are probably highest in the first months after infusion.

Keywords: multiple sclerosis, COVID-19, pandemic, cytokine storm, ocrelizumab

For citation: Popova E.V., Alexandrov M.I., Trubnikova I.A., Zeynalova S.R. Clinical observation of the course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis during ocrelizumab therapy: two clinical cases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):108–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-108-111>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых животрепещущих тем в медицине в настоящее время является пандемия коронавирусной инфекции, вызванная SARS-CoV-2. Особую обеспокоенность вызывают люди с определенными факторами риска более тяжелого течения заболевания, такими как возраст старше 65 лет, повышенная масса тела, отягощенный анамнез по сахарному диабету, бронхиальной астме и сердечно-сосудистым заболеваниям [1, 2]. Безусловно, большая настороженность в отношении неблагоприятных исходов отмечается и при других хронических заболеваниях, в т.ч. и при рассеянном склерозе (РС). Инвалидизация при РС и прием большинства иммуносупрессоров могут повышать риски инфекционных заболеваний, что вызывает повышенную тревожность в отношении этой категории больных [3, 4]. Однако в настоящее время все больше данных публикуется о том, что само заболевание РС и большинство препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), не связаны с повышением рисков более тяжелого течения COVID-19. В данной публикации представлено два клинических случая течения COVID-19 у больных РС на терапии препаратом окрелизумаб.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка А., 31 год, болеет РС с 2015 г., диагноз поставлен в 2017 г. согласно критериям McDonald от 2017 г. [5]. В связи с высокоактивным РС (ВАРС) пациентка начала терапию препаратом окрелизумаб с августа 2018 г., на фоне чего отмечалась клиническая (EDSS = 1,5 балла (Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала оценки степени инвалидизации) на всем протяжении терапии, отсутствие обострений и прогрессирования) и нейрорентгенологическая стабилизация. В декабре 2020 г. планировалось очередное введение препарата окрелизумаб, однако в ноябре 2020 г. пациентка заболела COVID-19 (положительный тест ПЦР на SARS-CoV-2), в связи с чем в среднетяжелом состоянии была госпитализирована. На момент госпитализации отмечалась 2-я степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ): объем поражения правого легкого до 30%, левого легкого – до 35%, изменения в лабораторных биохимических показателях: лактатдегидрогеназа – 472 Ед/л, С-реактивный белок – 55 мг/л, ферритин – 354 нг/л), снижение сатурации до 92% на атмосферном воздухе. Пациентке была назначена терапия согласно версии 9 Временных методических рекомендаций МЗ РФ [6], в т. ч. для предотвращения цитокинового шторма проведена терапия блокатором ИЛ-6 левилимабом однократно подкожно в дозировке 180 мг/мл 0,9 мл, прон-позиция и инсуффляции кислорода 3–5 л/мин.

На фоне данной терапии в течение 6 дней зафиксировалась нормализация клинических (отсутствие потребности в инсуффляции кислорода) и лабораторных показателей, а на проведенной повторно КТ легких на фоне уплотненного легочного интерстиция, полисегментарно, преимущественно субплеврально отмечались участки матового стекла, локализованные диффузно, ретикулярные тени с объемом поражения в правом легком до 10%, в левом – до 20%, что расценено как положительная динамика, и пациентка была выписана на амбулаторное долечивание с соблюдением карантина сроком на 14 дней. В связи с перенесенной вирусной инфекцией COVID-19 и проведением терапии препаратом из группы моноклональных антител очередное введение препарата окрелизумаб пациентке было отложено до апреля 2021 г., когда при мониторинге субпопуляций лимфоцитов был отмечен рост относительных и абсолютных количеств В-лимфоцитов (CD3–CD19+) с нулевых значений до 2,0% ($0,055 \times 10^9/\text{л}$). В апреле 2021 г. перед очередным введением препарата окрелизумаб пациентка прошла дообследования, в т. ч. КТ легких (очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, по данным которой отрицательной динамики выявлено не было в сравнении с данными от весны 2020 г. С момента перенесенной инфекции COVID-19 обострений не отмечалось, значение EDSS сохранилось на уровне 1,5 балла. Инфузия проведена без осложнений с интервалом от предыдущей в 10 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Б., 60 лет, дебют РС в 2000 г., диагноз поставлен в 2001 г., подтвержден данными МРТ согласно критериям McDonald от 2001 г. [7]. С момента развития заболевания пациентка находилась на терапии высокодозными препаратами β-интерферона, которые были отменены в связи с неэффективностью в 2011 г., и назначена терапия препаратом финголимод. На фоне терапии данным препаратом до 2017 г. отмечалось стабильное течение заболевания без обострений и прогрессирования (EDSS = 3,5 балла), а также без нейрорентгенологических признаков активности болезни. В 2017 г. развилось обострение с остаточным неврологическим дефицитом после стабилизации до 4,5 баллов по шкале EDSS, в связи с чем в 2018 г. пациентка была переведена на терапию препаратом окрелизумаб. На фоне анти-В-клеточной терапии отмечалось стабильное состояние, подтвержденное как клинически (отсутствие обострений и прогрессирования), так и нейрорентгенологически. В январе 2021 г. планировалось очередное введение препарата окрелизумаб, однако в начале декабря 2020 г. пациентка заболела COVID-

19 (положительный тест ПЦР на SARS-CoV-2). В связи с развитием двусторонней вирусно-бактериальной пневмонии 2-й степени тяжести по данным КТ (объем поражения правого легкого до 40%, левого легкого – до 20%) пациентка была госпитализирована. На момент госпитализации состояние средней степени тяжести, выраженный интоксикационный синдром в виде гипертермии до 39,2 °C, снижение показателя сатурации до 90% на атмосферном воздухе, изменения в биохимических лабораторных показателях: лактатдегидрогеназа – 345 Ед/л, С-реактивный белок – 86 мг/л, ферритин – 279 нг/л, нарастание неврологической симптоматики: EDSS = 5,0 баллов. Согласно версии 9 протокола Временных методических рекомендаций МЗ РФ [6] пациентке были назначены противовирусные препараты, гормональная терапия и антикоагулянты, а также для предотвращения цитокинового шторма проведена терапия блокатором ИЛ-6 тоцилизумабом 400 мг – внутривенные инфузии исходя из массы тела больной, прон-позиция и инсуффляции кислорода 6–8 л/мин. На фоне данной терапии через 6 дней отметилась положительная динамика в виде нормализации клинических (нормализация показателей сатурации и температуры тела) и биохимических показателей, уменьшения объема поражения легких до 25% справа и 15% слева (КТ 1-й степени поражения) и стабилизации неврологического дефицита до 4,5 баллов по шкале EDSS. Пациентка была выпisана на амбулаторное долечивание с 14-дневным карантином. После перенесенной вирусной инфекции COVID-19 у пациентки не отмечалось признаков ни клинической, ни нейрорентгенологической активности. По данным анализа крови на субпопуляции лимфоцитов в феврале 2021 г. был отмечен рост относительных и абсолютных количеств В-лимфоцитов (CD3–CD19+) до 0,4% (7 кл/мкл), в связи с чем было принято решение о проведении очередной инфузии препарата окрелизумаб. Перед инфузий проведено дообследование, в т. ч. КТ легких: каких-либо очаговых и инфильтративных изменений в ткани легких выявлено не было. Инфузия препарата окрелизумаб была проведена без каких-либо осложнений через 7 мес. после предыдущей.

ОБСУЖДЕНИЕ

С началом пандемии как у специалистов, так и у самих больных РС возникли серьезные опасения в отношении того, что ПИТРС могут увеличить риски инфицирования вирусом, потенциально снизив противовирусные иммунные реакции, и способствовать неблагоприятному исходу [8, 9]. В связи с этим выдвигались предположения касательно прекращения приема некоторых ПИТРС с наиболее выраженной иммуносупрессивной активностью при развитии активной инфекции COVID-19. Но мы все прекрасно понимаем, что данная тактика, возможно, приведет к реактивации заболевания, а в некоторых случаях – и к ребаунд-эффекту.

Если детально рассмотреть механизм действия каждого ПИТРС, то обращает на себя внимание, что часть из них может иметь весьма благотворное влияние

на течение заболевания COVID-19 [10]. При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 отмечается сверхэкспрессивный иммунологический ответ с массивным выбросом провоспалительных цитокинов (один из ключевых – ИЛ-6), в результате чего развиваются цитокиновый шторм и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с летальным исходом. Соответственно, способность препаратов подавлять данную гиперергическую реакцию иммунной системы можно учитывать при назначении больным РС. Так, например, опубликованы данные о положительном эффекте высокодозных препаратов β-интерферона при лечении COVID-19, особенно на ранних этапах заболевания. Глатирамера ацетат и фумараты повышают экспрессию циркулирующих естественных клеток-киллеров, что, возможно, позволяет улучшить защиту от COVID-19 [11]. Обсуждается эффект фумаратов в отношении ингибирования функции макрофагов и той роли, которую макрофаги легких играют в развитии ОРДС.

При применении анти-В-клеточной терапии у больных РС, согласно ранее проведенным исследованиям в отношении препарата окрелизумаб, могут отмечаться более высокие риски развития инфекционных процессов [12]. Однако в настоящий момент не совсем понятно, в какие временные сроки после проведения очередной инфузии препарата окрелизумаб инфицирование COVID-19 наиболее вероятно будет коррелировать с более тяжелым течением вирусной инфекции. Имеющиеся публикации достаточно противоречивы: ряд зарубежных исследователей отмечают отсутствие влияния на риски более тяжелого течения, тогда как другие публикуют данные о более частых госпитализациях, но не о летальных исходах [13–15]. В результате применения препарата окрелизумаб происходит деплекция В-лимфоцитов CD20+, что в свою очередь в значительной степени приводит к уменьшению выработки цитокинов и доступности В-лимфоцитов, в т. ч. как антигенпрезентирующих клеток, а также отмечается снижение дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки [16]. Согласно опубликованному к настоящему времени анализу данных, анти-В-клеточная терапия (окрелизумаб и ритуксимаб), может предвещать худшие исходы COVID-19 [17]. Применение и ритуксимаба, и окрелизумаба приводит к большему количеству госпитализаций, в т. ч. и к последующим более частым переводам в реанимацию. Однако значимых отличий по частоте летальных случаев в сравнении с другими препаратами не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появляющиеся в международной литературе сообщения о течении COVID-19 у больных РС на разных ПИТРС, остается достаточно много вопросов в отношении временных окон применения терапии моноклональными антителами для блокировки ИЛ-6 у больных РС, получающих анти-В-клеточную терапию. Опубликованные ранее данные о предыдущих вспышках коронавирусной инфекции показывают, что именно Т-клетки, а не В-клетки, имеют решающее значение в противовирусной борьбе.

В связи с этим совместно с нашими зарубежными коллегами мы можем говорить, что применение анти-В-клеточной терапии хоть и является фактором риска более тяжелого течения заболевания COVID-19, но не приводит к увеличению рисков летальных исходов, в основе чего, вероятно, и лежит отсутствие нарушения функционирования Т-клеточного звена иммунного ответа. Учитывая проводимую деплецию на фоне данной терапии, наибольшие риски тяжелого течения COVID-19 следует ожидать в первые месяцы после очередного курса анти-В-клеточной

терапии. В связи с этим необходимо соблюдать повышенные меры предосторожности в первые месяцы после инфузии препарата окрелизумаб и, вероятно, рассмотреть вопрос о расширенном интервале дозирования, апеллируя к результатам исследования субпопуляций лимфоцитов в динамике после каждого проведенного курса инфузий препарата окрелизумаб.



Поступила / Received 29.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2021

Принята в печать / Accepted 28.05.2021

Список литературы / References

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
3. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184–191. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3365>.
4. Karamyan A, Dünser M.W, Wiebe DJ, Pilz G, Wipfler P, Chroust V et al. Critical Illness in Patients with Multiple Sclerosis: A Matched Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155795>.
5. Thompson AJ, Banwell B.L, Barkhof F., Carroll W.M, Coetzee T, Comi G. et al. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
6. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.menzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
7. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020)*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 236 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.menzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
8. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 Pandemic and the Use of MS Disease-Modifying Therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39:102073. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102073>.
9. Barzegar M, Mirmosayeb O, Nehzat N, Sarrafi R, Khorvash F, Maghzi A.H., Shaygannejad V. COVID-19 Infection in a Patient with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e753. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000753>.
10. Berger J.R., Brandstatter R., Bar-Or A. COVID-19 and MS Disease-Modifying Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e761. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000761>.
11. Al-Ani M, Elemani N.M, Hundt J.E, Maghazachi A.A. Drugs for Multiple Sclerosis Activate Natural Killer Cells: Do They Protect Against COVID-19 Infection? *Infect Drug Resist*. 2020;13:3243–3254. <https://doi.org/10.2147/IDR.S269797>.
12. Wolinsky J.S., Arnold D.L., Brochet B., Hartung H.P., Montalban X., Naismith R.T. et al. Long-Term Follow-Up from the ORATORIO Trial of Ocrelizumab for Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Post-Hoc Analysis from the Ongoing Open-Label Extension of the Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(12):998–1009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2).
13. Louapre C, Collongues N., Stankoff B., Giannesini C., Papeix C., Bensa C. et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1079–1088. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>.
14. Montero-Escribano P, Matías-Guiu J., Gómez-Iglesias P, Porta-ETessam J., Pytel V., Matías-Guiu J.A. Anti-CD20 and COVID-19 in Multiple Sclerosis and Related Disorders: A Case Series of 60 Patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102185. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102185>.
15. Chaudhry F, Bulka H., Rathnam A.S., Said O.M., Lin J., Lorigan H. et al. COVID-19 in Multiple Sclerosis Patients and Risk Factors for Severe Infection. *J Neurol Sci*. 2020;418:117147. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117147>.
16. Kuijpers T.W., Bende R.J., Baars P.A., Grummels A., Derkx I.A., Dolman K.M. et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest*. 2010;120(1):214–222. <https://doi.org/10.1172/JCI40231>.
17. Peeters L.M., Parciak T., Walton C., Geys L., Moreau Y., De Brouwer E. et al. COVID-19 in People with Multiple Sclerosis: A Global Data Sharing Initiative. *Mult Scler*. 2020;26(10):1157–1162. <https://doi.org/10.1177/1352458520941485>.

Информация об авторах:

Попова Екатерина Валерьевна, д.м.н., заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, заведующая терапевтическим отделением 210/212 резервного госпиталя ВДНХ, Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; ani_retake1@mail.ru

Александров Максим Игоревич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Перинатального центра, заведующий

отделением реанимации и интенсивной терапии 306-го резервного госпиталя ВДНХ, Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Трубникова Иесса Анатальевна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением, заместитель главного врача по терапии резервного госпиталя ВДНХ, Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Зейналова Светлана Рустамовна, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, руководитель резервного госпиталя ВДНХ, Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Information about the authors:

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Head of Therapeutic Department 210/212 of the Exhibition of Achievements of the National Economy (EANE) Reserve Hospital, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; ani_retake1@mail.ru

Maxim I. Alexandrov, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care of the Perinatal Center, Head of the Reanimation and Intensive Department of the 306 EANE Reserve Hospital, City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Inessa A. Trubnikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapeutic Department, Deputy Chief Physician for Therapy of the EANE Reserve Hospital, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Svetlana R. Zeynalova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Expert Work, Head of the Reserve Hospital of EANE Reserve Hospital, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Применение биосимиляров как новый подход к терапии ревматоидного артрита

Н.В. Чичасова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8051-8659, kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Лила^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6068-3080, sokrat@irramn.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

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

Резюме

В статье обсуждаются различные варианты ведения больных ревматоидным артритом (РА) в соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями. Приведены данные о возможности достижения эффекта на фоне монотерапии метотрексатом (МТ) и обсуждаются варианты проведения более активной терапии. Проводится сравнение эффективности последовательной смены базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), последовательного присоединения БПВП к МТ, лечения тройной комбинацией БПВП при неадекватном ответе на МТ или при дебюте терапии, комбинации БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). По данным исследования показано, что в когортах больных с равной клинической эффективностью тройной комбинации БПВП и комбинации ГИБП с БПВП выраженность прогрессирования деструкции в суставах кистей и стоп становится меньше при использовании ГИБП. Отмечено, что оценка эффективности двойной/тройной комбинации БПВП проводилась в открытых наблюдательных исследованиях, что имеет меньшую доказательную ценность, чем в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) по оценке ГИБП. Несмотря на важное значение внедрения ГИБП в клиническую практику, высокая стоимость препаратов все еще ограничивает их назначение больным. Регистрация в РФ первого биосимиляра этанерцепта (ЭТН) – препарата Эрелзи® – является важным этапом для лечения больных РА. В статье описаны преимущества оригинального ЭТН (ингибитора фактора некроза опухоли α – иФНО- α) перед другими иФНО- α , являющимися моноклональными антителами к этому цитокину. В статье представлены данные по эквивалентности зарегистрированного в РФ биосимиляра ЭТН (Эрелзи®) с оригинальным ЭТН в клинической эффективности, безопасности и иммуногенности. Продемонстрирована сопоставимость препаратов по частоте развития нежелательных явлений. Показано, что переключение с оригинального ЭТН на его биосимиляр позволяет сохранить терапевтический эффект, не сопровождается нарастанием частоты явлений непереносимости или иммуногенности. Указано, что Эрелзи® зарегистрирован в РФ для лечения РА, разных вариантов аксиального спондилоартрита, псориатического артрита, псориаза и ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, стратегия лечения, комбинация БПВП и ГИБП, биосимиляры, эффективность, безопасность, иммуногенность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Лила А.М. Применение биосимиляров как новый подход к терапии ревматоидного артрита. *Медицинский совет*. 2021;(10):112–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-112-121>.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis

Natalia V. Chichasova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8051-8659, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6068-3080, sokrat@irramn.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

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

Abstract

The article discusses various options for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA) in accordance with modern foreign and domestic recommendations. Data on the possibility of achieving an effect on the background of monotherapy with methotrexate (MT) are presented and options for more active therapy are discussed. The authors compare the effectiveness of sequential change of basic anti-inflammatory drugs (DMARDs), sequential addition of DMARDs to MT, treatment with a triple combination of DMARDs with an inadequate response to MT or in the debut of therapy, combination of DMARDs and biological drugs. According to the study data, in cohorts of patients with equal clinical effectiveness of the triple combination of DMARDs and the combination of DMARDs with biological drugs, however, the severity of the progression of destruction in the joints of the hands and feet is less when using biological agents. It was noted that the evaluation of the effectiveness of the double / triple combination of DMARDs was carried out in open observational studies, which has less evidence value than randomized controlled double-blind placebo-controlled trials (RCTs) for the assessment of biological drugs. Despite the importance of imple-

menting biological drugs in clinical practice, their high cost limits their use by patients. Registration in the Russian Federation of the first biosimilar of etanercept (ETN) – the drug Erelzi is important for the treatment of patients with RA. The article describes the advantages of original ETN (tumor necrosis factor α inhibitor – iFNO α) over other iFNO α , which are monoclonal antibodies to this cytokine. The article presents data on the equivalence of the ETN biosimilar registered in the Russian Federation (Erelzi) with the original ETN in terms of clinical efficacy, safety and immunogenicity. The comparability of drugs in terms of the frequency of adverse events was demonstrated. It is shown that switching from the original ETN to its biosimilar allows you to maintain the effect, not accompanied by an increase in the frequency of intolerance or immunogenicity. It is indicated that Erelzi is registered in the Russian Federation for the treatment of RA, various variants of axial spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and juvenile idiopathic arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment strategy, combination of DMARDs and biological DMARDs, biosimilars, efficacy, safety, immunogenicity

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):112–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-112-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стратегия лечения ревматоидного артрита (РА), как и других хронических воспалительных заболеваний суставов и позвоночника – лечение до достижения цели – прочно вошла в клиническую практику [1]. Основной целью лечения в соответствии с данной стратегией является достижение ремиссии и альтернативной цели – достижение низкой активности заболевания (НАЗ) в течение 6 мес.

В современных рекомендациях по ведению больных РА Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2013 г., в более поздних рекомендациях 2016 и 2019 гг. [2–4], а также в отечественных рекомендациях по лечению РА [5] первостепенную роль в терапии заболевания отводят традиционным синтетическим базисным противовоспалительным препаратам (БПВП), которые должны назначаться сразу после установления диагноза. Якорным препаратом при РА остается метотрексат (МТ). Однако метанализ 31 когортного исследования с 82 450 пациентов с РА продемонстрировал, что большинство пациентов на фоне монотерапии МТ в течение 6 мес. не достигают ремиссии по критерию DAS28 (Disease Activity Score – индекс активности заболевания) $< 2,6$ в реальной клинической практике [6]. По данным зарубежных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) частота достижения ремиссии на фоне МТ составляет около 20%, а при комбинации МТ и глюокортикоидов (ГК) увеличивается до 50% [7, 8].

СТРАТЕГИИ ДЕБЮТА ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

При отсутствии достижения цели на фоне МТ предлагается смена БПВП или использование комбинации БПВП – так называемая стратегия step up (ступенька вверх), когда к недостаточно эффективному МТ присоединяются другие БПВП. В литературе обсуждается и начало терапии РА сразу с комбинации БПВП, что нашло

отражение в рекомендациях EULAR 2013 г. [2]. Но уже в 2016 г. [3] EULAR отказался от начала терапии с комбинации БПВП, указав, что при контролируемом лечении монотерапия МТ так же эффективна, как и комбинированное лечение, но лучше переносится, что подтверждено в реальной клинической практике по данным голландского регистра DREAM (рис. 1) [9]. Реальную помощь врачу в проведении контролируемого лечения МТ дают результаты исследования OPTIMA [10], в котором выделены предикторы недостаточного эффекта МТ: самыми сильными предикторами недостаточного ответа на терапию МТ, ассоциированными с риском быстрого рентгенологического прогрессирования, были средние значения показателя функционального состояния больного по индексу HAQ (Health Assessment Questionare – опросник оценки здоровья) [10] и индекса активности DAS28-CRP (C reactive protein – С-реактивный белок) на 12-й неделе терапии. То есть уже через 3 мес. терапии МТ при отсутствии значимого снижения индекса DAS28-CRP и отсутствия улучшения функции больного мы можем ставить вопрос об усилении терапии. По современным и зарубежным [3, 4], и отечественным [5] рекомендациям при неадекватном ответе на МТ у больных с неблагоприятным прогнозом рекомендовано подключение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными БПВП. Факторами неблагоприятного прогноза являются такие клинические проявления, как стабильно умеренная или высокая активность заболевания, быстрое нарушение функции суставов и их эрозии, большое число припухших суставов, а также появление системных поражений (ревматоидные узелки, васкулит, синдром Фелти). Помимо этого, выявление таких лабораторных маркеров, как ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, также является сигналом для старта терапии ГИБП.

При отсутствии факторов неблагоприятного прогноза допустимо добавление других стандартных синтетических БПВП. Показано, что в когортах с равной клинической эффективностью тройной комбинации БПВП и комбинации ГИБП с БПВП тем не менее выраженнее про-

грессирования деструкции в суставах кистей и стоп меньше при использовании ГИБП.

Данные литературы по сравнению эффективности тройной/двойной комбинации БПВП и комбинации ГИБП с БПВП противоречивы. Имелись единичные сообщения о равной эффективности этих двух схем [11]: в многоцентровом международном открытом исследовании оценена возможность достижения ремиссии к 48-й неделе лечения по индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index – индекс активности клинического заболевания) [12] у 812 пациентов с РА из Швеции, Дании, Норвегии, Финляндии и Нидерландов (исследование NORD-STAR), которые рандомизированно были разделены на 4 группы (1 : 1 : 1 : 1). Все пациенты начинали терапию с МТ, доза которого за 4 нед. повышалась до 25 мг/нед., а далее лечение проводилось в разных режимах. Пациентам 1-й группы к МТ присоединяли другие традиционные БПВП (сульфасалазин + гидроксихлорохин + внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК)) или преднизолон в начальной дозе 20 мг/сут (снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут за 9 нед.). Пациентам 2-й группы к МТ добавлялся цертолизумаб пэгол (ЦТП) в дозе 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед.; пациентам 3-й группы – абатацепт (АБТ) по 125 мг подкожно еженедельно и пациентам 4-й группы – тоцилизумаб (ТЦЗ) по 8 мг/кг внутривенно 1 раз в 4 нед. или по 162 мг подкожно еженедельно. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов разрешались по требованию до 20-й недели в 1-й группе и до 12-й недели во 2-4-й группах. Частота достижения ремиссии по индексу CDAI составила в 1-й группе 42,7%, во 2-й – 46,5%, в 3-й – 52% и в 4-й – 42,1%. Таким образом, отмечается некоторое преимущество использования МТ в комбинации с АБТ, но не с ЦТП и ТЦЗ. Частота нежелательных явлений (НЯ) и отмена терапии также были наиболее редки у пациентов 3-й группы.

В исследовании TEAR [13] было проведено сравнение раннего назначения комбинации таблетированного МТ (эскалация дозы до 20 мг/нед) с этанерцептом (ЭТН) (группа – немедленно комбинация с ЭТН (НЭ), число больных – 244) или с традиционными БПВП (сульфасалазин в дозе 1 000 мг/сут с увеличением дозы при переносимости до 2 000 мг/сут + гидроксихлорохин 400 мг/сут) (группа – немедленно тройная комбинация (НТ), число больных – 132). 3-я и 4-я группы больных начинали лечение с монотерапии МТ, на 24-й неделе при отсутствии достижения низкой активности заболевания (НАЗ) к МТ добавлялся ЭТН (группа ОЭ, число больных – 255) или сульфасалазин с гидроксихлорохином в тех же дозах (группа ОТ, число больных – 124). К 24-й неделе достижение НАЗ было отмечено в группе НЭ в 41% случаев, при НТ – в 43% случаев, а в группах, получавших начально только МТ – в 28%. Через 2 года активность болезни по DAS28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate – скорость оседания эритроцитов) была достоверно ниже при начале лечения с комбинированной терапии (группы НЭ и НТ), чем при отсроченном присоединении ЭТН или БПВП: 3,6 и 4,2 балла соответственно ($p < 0,0001$). Также в группах НЭ и НТ достоверно чаще достигалось

70%-е улучшение по критериям Американского коллежа ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [14] ($p < 0,0001$), чем при отсроченном лечении при отсутствии разницы в уровне DAS28-ESR ($p = 0,28$) в начале комбинированной терапии. Следует отметить, что через 2 года рентгенологическое прогрессирование было достоверно меньше ($p < 0,047$) при начале терапии сразу с комбинации МТ и ЭТН, чем при отсроченном присоединении ЭТН к МТ через 24 нед. В данном исследовании не получено убедительных данных о преимуществе комбинации МТ с ГИБП по средним значениям композитного индекса активности РА DAS28-ESR, однако меньшее рентгенологическое прогрессирование на комбинации МТ и ЭТН свидетельствует о том, что данный вариант терапии приводил к более низким показателям индекса активности на протяжении более длительного периода времени.

Масштабный систематический обзор и метаанализ лаборатории Cochrane [15], который включил данные 158 исследований (более 37 000 пациентов), продемонстрировали одинаковое преимущество тройной комбинации БПВП и комбинации МТ с различными ГИБП перед монотерапией МТ как лечение 1-й линии, так и при неадекватном ответе на МТ.

По данным другого метаанализа [16] комбинация БПВП с ГИБП имеет преимущества в отношении подавления активности РА перед тройной комбинацией БПВП у больных с неадекватным ответом на МТ: почти в 2 раза выше возможность достижения 70%-го улучшения по критериям ACR при комбинации МТ с ГИБП, хотя рентгенологическое прогрессирование по группам не различалось. На фоне тройной комбинации БПВП были чаще желудочно-кишечные НЯ, при использовании ГИБП были чаще инфекционные НЯ. Частота серьезных НЯ не различалась.

Преимущество использования ГИБП в комбинации с МТ в сравнении с тройной комбинацией БПВП показано и в исследовании SWEFOT [17, 18], включившем 487 больных, которым был назначен МТ с эскалацией дозы еженедельно до 20 мг/нед. 258 больных через 3–4 мес. монотерапии МТ не достигли НАЗ, из них 128 был добавлен инфликсимаб (ИНФ) в дозе 3 мг/кг внутривенно по стандартной схеме и 130 – сульфасалазин (2 000 мг/сут) и гидроксихлорохин (400 мг/сут). Частота достижения хорошего ответа по критериям EULAR через 12 мес. была достоверно больше при лечении комбинацией МТ с ИНФ ($p = 0,0160$) при одинаковой переносимости обеих схем лечения.

Интересны данные многоцентрового контролируемого клинического исследования BeST [19], в котором 508 больных ранним РА были разделены на 4 группы. 1-я группа (126 пациентов): монотерапия МТ (начальная доза 15 мг/нед с повышением дозы до 25–30 мг/нед) и далее при недостаточном эффекте МТ пациенты переводились на монотерапию другими БПВП (сульфасалазин, лефлуномид), затем на МТ + ИНФ. 2-я группа (121 пациент): начало лечения с монотерапии МТ (дозы, как в 1-й группе) и далее при недостаточном эффекте прово-

дилась комбинированная терапия БПВП и преднизолоном. 3-я группа (133 пациента): комбинация БПВП (МТ 7,5 мг/нед + сульфасалазин 2 000 мг/сут) с преднизолоном 60 мг/сут, далее при недостаточном эффекте добавлялся циклоспорин А, и затем пациенты переводились на МТ + ИНФ. 4-я группа (128 пациентов): комбинированная терапия БПВП с ИНФ с эскалацией дозы ИНФ в зависимости от эффективности лечения, при сохранении активности РА на максимальной дозе ИНФ больные переводились на различные БПВП. Через 1 год лечения частота достижения НАЗ по индексу DAS44 составила в 1–4-й группах соответственно 53, 64, 71 и 74% (р < 0,004 для 1-й группы против 3-й, р < 0,001 для 1-й группы против 4-й). Пациенты, которые начинали лечение с комбинированной терапии БПВП и преднизолоном или с комбинации МТ и ИНФ, демонстрировали более быстрое улучшение функции по сравнению с последовательной монотерапией БПВП (1-я группа) и последовательным присоединением к МТ других БПВП (2-я группа). Также рентгенологическое прогрессирование за 1-й год лечения было достоверно меньше в группах 3 и 4, чем в группах 1 и 2. Отсутствие прогрессирования деструкции суставов было достоверно чаще в группах 3 и 4 (соответственно у 87 и 93% пациентов), чем в группах 1 и 2 (67 и 73%). Таким образом, данное исследование показало, что начало терапии с комбинации БПВП с преднизолоном или с ИНФ приводит к более выраженному эффекту и более быстрому улучшению функции больных. Однако следует отметить, что современные международные и отечественные рекомендации по ведению больных РА [4, 5] не приветствуют использования высоких доз преднизолона в связи с нарастанием риска развития НЯ.

Тройная комбинация БПВП не имеет преимуществ перед ГИБП в отношении продуктивности труда [20, 21].

Следует отметить, что эффективность двойной/тройной комбинации БПВП оценивалась в открытых наблюдательных исследованиях, а эффективность комбинации БПВП с ГИБП показана в РКИ с использованием двойного слепого плацебо-контролируемого метода, что имеет большую доказательную ценность. Несомненно, внедрение в клиническую практику терапии с использованием ГИБП произвело революцию в лечении больных РА и позволило сформулировать основной принцип стратегии ведения больных РА – лечение до достижении цели (Treat to Target) [1] – достижение ремиссии или НАЗ у всех больных. Однако высокая стоимость ГИБП лимитирует их широкое использование. В литературе есть данные о более низкой стоимости тройной комбинации БПВП по сравнению с использованием в комбинации ГИБП. Дополнительный анализ исследования SWEFOT [22] показал, что при большей эффективности ГИБП по сравнению с комбинацией БПВП стоимость комбинации с ГИБП выше. Такие же выводы сделаны при проведении исследования TACIT (432 пациента, получавших или ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α) или комбинацию БПВП) [23, 24], исследования RACAT (345 пациентов, получавших или ЭТН + МТ, или тройную комбинацию БПВП и показавших явное преимущество ЭТН) [25]. Также

анализ стоимости терапии ГИБП (иФНО- α и ГИБП с другим механизмом действия) или тройной комбинации БПВП при лечении 20 000 пациентов (база данных КНР) [26] показал экономическое преимущество использования комбинации БПВП. При этом китайские врачи, проводя сравнительный анализ стоимости этих двух режимов лечения РА [27], учили, что больший эффект ЭТН + МТ в отношении активности болезни приводит к дополнительному году качественной жизни (QALY) и, следовательно, увеличению экономической эффективности ЭТН + МТ. Но авторы отмечают, что для равной экономической эффективности комбинации ЭТН с МТ и тройной комбинации БПВП стоимость ЭТН должна быть снижена.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОСИМИЛЯРОВ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

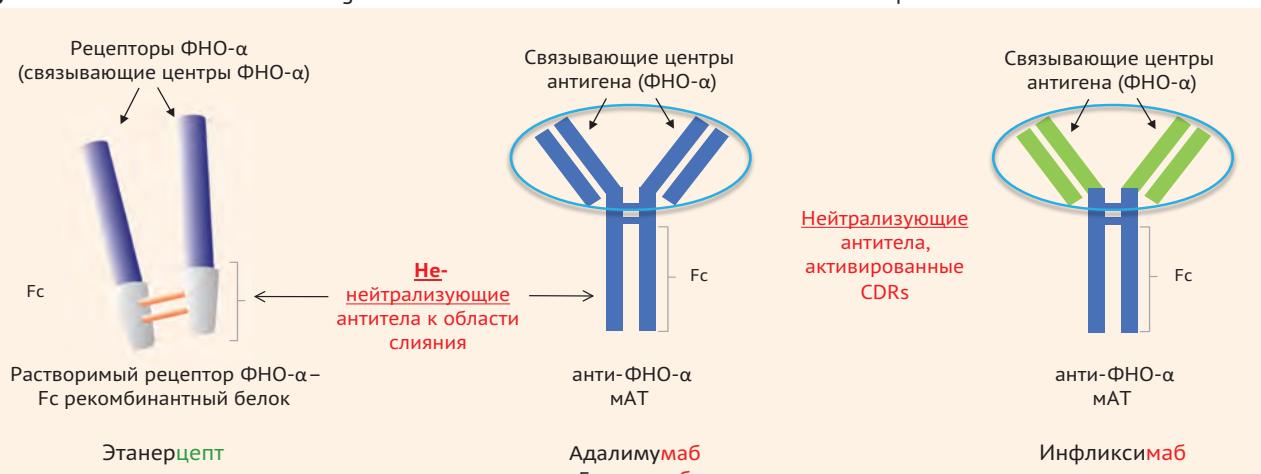
Внедрение в клиническую практику биосимиляров оригинальных ГИБП как раз и приводит к уменьшению стоимости терапии [28], что дает возможность проведения высокоеффективного лечения большему количеству больных. В соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями [3–5] класс ГИБП включает как оригинальные препараты, так и биосимиляры, одобренные регуляторными органами.

Этанерцепт (ЭТН) был первым иФНО- α , зарегистрированным в США и странах Европы. Структура ЭТН отличается от других иФНО- α , поскольку он представляет собой растворимый рецептор к ФНО- α , в то время как другие иФНО- α являются моноклональными антителами к этому цитокину [29]. Эффективность в отношении активности и прогрессирования РА и безопасность ЭТН хорошо изучены в многочисленных РКИ, в том числе и в продленных до 7–10 лет, что проанализировано в ряде систематических обзоров и метаанализов [30–32]. Данные РКИ и многолетняя реальная практика позволили выделить ряд преимуществ ЭТН перед другими иФНО- α :

1. Среди иФНО- α реже всего требуется эскалация дозы при использовании ЭТН [33, 34].
2. Особенность структуры ЭТН (рис. 1) ассоциируется с низким уровнем (отсутствием) (рис. 2) нейтрализующих антител к препарату по сравнению с моноклональными антителами к ФНО- α , особенно химерными [35].
3. Эффективность ЭТН стабильна и превышает 10-летний интервал наблюдения как при раннем, так и при развернутом РА [36].
4. ЭТН реже других иФНО- α способствует развитию инфекционных осложнений, особенно оппортунистических инфекций, и обладает в целом хорошей переносимостью, согласно данным РКИ, национальных регистров и постмаркетинговых наблюдений [37–39].

Данные исследования PRESERVE [40] позволили выделить предикторы достоверного (р < 0,001) увеличения шанса достижения и удержания ремиссии в течение 36 мес. при использовании ЭТН: молодой возраст, индекс массы тела (ИМТ) < 30 кг/м² и низкое значение индекса функционального состояния (HAQ). Наиболее интересны

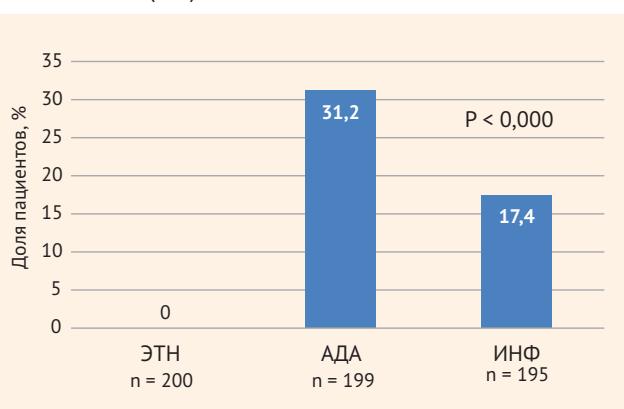
● **Рисунок 1.** Различия иммуногенных областей моноклональных антител и этанерцепта
 ● **Figure 1.** Differences in the immunogenic domains of monoclonal antibodies and etanercept



Примечание. мАТ – моноклональное антитело, ФНО-α – фактора некроза опухоли α, CDRs (complementarity-determining regions) – гипервариабельные участки, Fc (fragment crystallizable) – кристаллизующийся фрагмент.

● **Рисунок 2.** Доля пациентов с антителами к препарату на фоне лечения этанерцептом (ЭТН), адалимумабом (АДА) и инфликсимабом (ИНФ)

● **Figure 2.** Proportion of patients with antibodies to the drug during treatment with etanercept (ETN), adalimumab (ADA), and infliximab (INF)



данные этого исследования в отношении использования вдвое уменьшенной дозы ЭТН, что позволяет в сроки лечения 36 мес. отмечать одинаковую частоту ремиссии по сравнению с полной дозой препарата (78 и 83% соответственно). В исследованиях PRIZE и T2T [41], так же как и в исследовании PRESERVE, было показано, что продолжение лечения в полной (50 мг) или в уменьшенной вдвое дозе (25 мг) приводит к большей частоте сохранения ремиссии или НАЗ, чем при отмене ЭТН.

В настоящее время всего два биоаналога ЭТН одобрены в Европе и США: SB4 (Bepalere) и GP2015 (Эрелзи[®]), которые соответствуют критериям эквивалентности биосимиляра с оригинальным препаратом. Фармакокинетика (ФК) и безопасность биосимиляра GP2015 (Эрелзи[®]) в сравнении с оригинальным ЭТН была оценена на здоровых субъектах (54 чел.) [42], показатели ФК биосимиляра признавались аналогичными ФК оригинального препарата, если 90% доверительные интервалы для отношения геометрических средних полностью содержались

● **Таблица 1.** Среднее соотношение параметров фармакокинетики биосимиляра этанерцепта и оригинального этанерцепта и 90% доверительный интервал

● **Table 1.** Average ratio of the pharmacokinetic parameters of etanercept biosimilar to the original etanercept and 90% confidence interval

Фармакокинетические параметры (нормализованная доза)	GP2015 (Эрелзи [®]) по отношению к оригинальному этанерцепту	
	Среднее значение	90% доверительный интервал
C _{max} (нг/мл)	1,03	0,98–1,09
AUC _{0-t(last)} (нг·ч/мл)	0,92	0,88–0,95
AUC _{0-t(inf)} (нг·ч/мл)	0,90	0,87–0,94

Примечание. При величине среднего значения 1,0 оба препарата эквивалентны. С_{max} – максимальная концентрация в сыворотке крови, AUC_{0-t(last)} – область под кривой со значениями концентрации препарата в сыворотке во времени от введения дозы до времени последнего определяемого значения, AUC_{0-t(inf)} – область под кривой со значениями концентрации препарата в сыворотке во времени от введения дозы и экстраполированная в бесконечность.

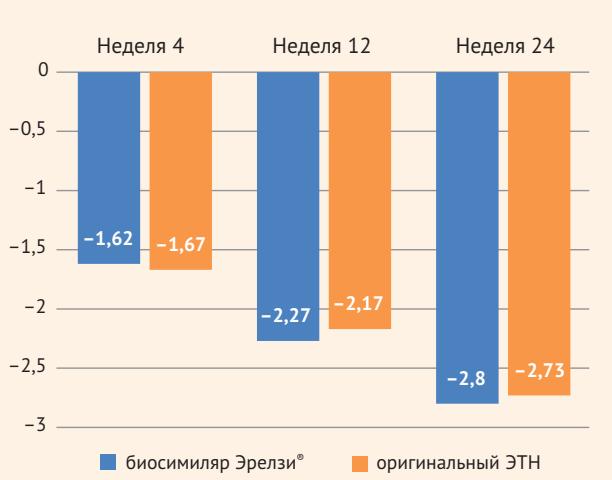
в заданных пределах биоэквивалентности: 0,80–1,25. Как видно из табл. 1, все параметры ФК биосимиляра находились в данных пределах. Также была сопоставимой частота НЯ. Наиболее распространенными НЯ были нейтропения (GP2015: n = 7 (13%), оригинальный ЭТН: n = 8 (14,8%)), головная боль (GP2015: n = 5 (9,3%), оригинальный ЭТН: n = 5 (9,3%)) и назофарингит (GP2015: n = 4 (7,4%), оригинальный ЭТН: n = 4 (7,4%)). Все связанные с лечением НЯ были легкой или умеренной интенсивности.

Эффективность и безопасность биосимиляра Эрелзи[®] оценена в РКИ при РА (исследование EQUIRA), при бляшковидном псориазе (исследование EGALITY) [43–45].

В 48-недельном исследовании EQUIRA [43, 44] 376 пациентов старше 18 лет были рандомизировано (1 : 1) разделены на 2 группы: получающих 50 мг в неделю GP2015 (Эрелзи[®]) и получающих оригинальный ЭТН. Группы больных были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным параметрам, вариантам предшествующей терапии. Критериями включения в исследования были:

● **Рисунок 3.** Изменение DAS28-CRP за 24 недели (исследование EQUIRA)

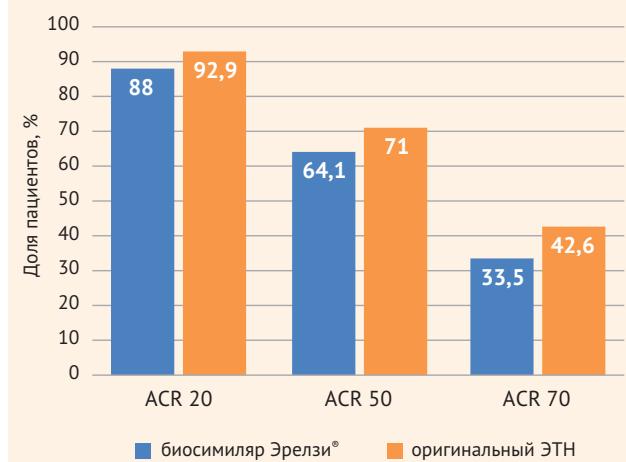
● **Figure 3.** Change in DAS28-CRP over 24 weeks (EQUIRA study)



1) соответствие классификационным критериям ACR 1987 г. или ACR/EULAR 2010 г. в течение 6 мес. до начала исследования; 2) активный РА со значением DAS28-CRP $\geq 3,2$; 3) СРБ > 5 мг/л или СОЭ ≥ 28 мм/ч; 4) недостаточный эффект МТ в дозе 10–25 мг/нед; 5) терапия МТ ≥ 3 мес. и в стабильной дозе в течение 28 дней до начала исследования; 6) стабильная доза фолиевой кислоты (≥ 5 мг/нед) в течение 28 дней до начала исследования. Пациенты, которые достигли хотя бы умеренного эффекта по критериям EULAR к 24-й неделе, продолжали лечение до 48 нед. бисимиляром. За первые 24 нед. исследования показана равная эффективность бисимиляра GP2015 (Эрелзи®) с оригинальным ЭТН по динамике индекса активности DAS28-CRP (рис. 3) и по частоте 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR (рис. 4) [43]. После переключения с оригинального препарата ЭТН на бисимиляр динамика DAS28-CRP (рис. 5) была одинаковой с динамикой данного индекса активности на фоне продолжения лечения бисимиляром [44]. Также за 48 нед. была одинаковой частота достижения хорошего/умеренного эффекта по критериям EULAR и частота достижения 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR. Переносимость бисимиляра и оригинального ЭТН за 24-й неделе была сопоставима (табл. 2). Наиболее частыми НЯ были инъекционные реакции: у 7% больных на бисимиляре и у 18,4% больных на оригинальном ЭТН, реже отмечены назофарингит (у 4,8 и 2,1% соответственно), повышение аминотрансфераз (4,3 и 2,1%), инфекции мочевыводящих путей (4,3 и 4,2%), респираторные инфекции (3,2 и 3,7%), диарея (1,6 и 2,1%), бронхит (1,1 и 2,1%) и цистит (1,1 и 2,1%). При этом Эрелзи® демонстрировал несколько более низкую иммуногенность: на бисимиляре в 1,6% случаев определялись ненейтрализующие антитела, тогда как на оригинальном ЭТН – у 22,7% больных. При этом у всех пациентов антитела определялись непродолжительное время и выявлялись в низких титрах. Нейтрализующие антитела к препаратуре на фоне бисимиляра не выявлены, а при лечении оригинальным ЭТН на 4-й и 12-й неделях они выявлялись у 1,6 и 0,6% больных соответственно (рис. 6). Иммунные ответы к Эрелзи® и референт-

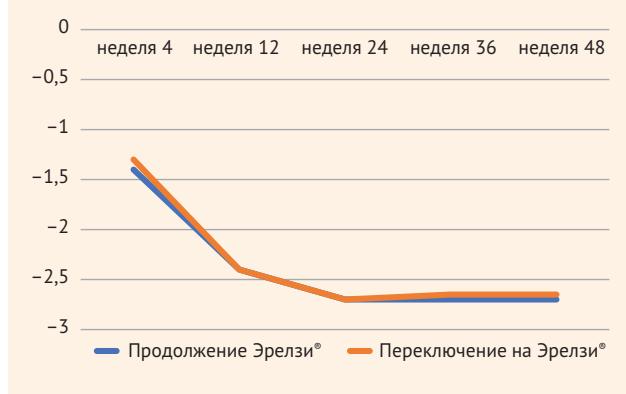
● **Рисунок 4.** Частота 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR за 24 недели (исследование EQUIRA)

● **Figure 4.** Frequency of 20%, 50%, 70% improvement in ACR criteria over 24 weeks (EQUIRA study)



● **Рисунок 5.** Изменение DAS28-CRP за 48 недель (исследование EQUIRA)

● **Figure 5.** Change in DAS28-CRP over 48 weeks (EQUIRA study)

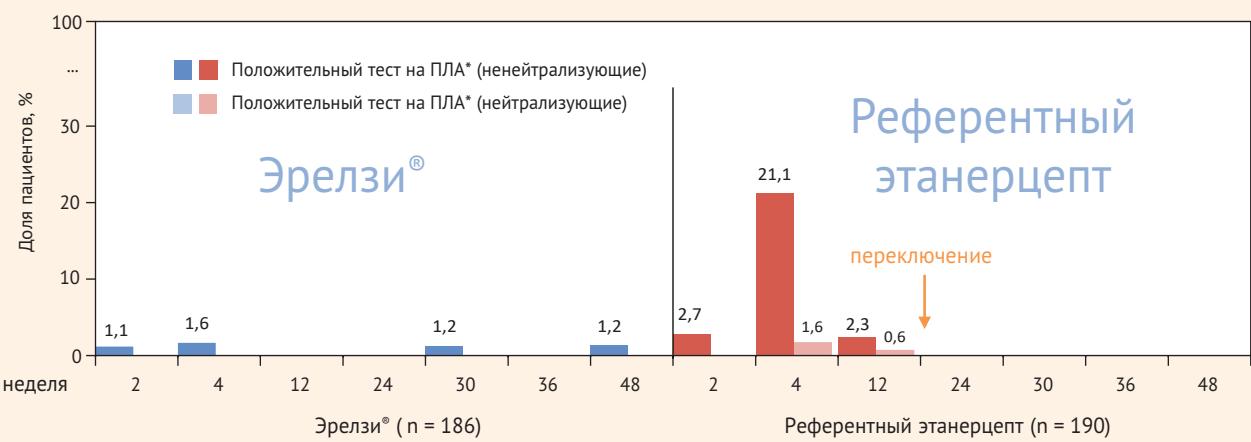


● **Таблица 2.** Нежелательные явления на фоне лечения бисимиляром (Эрелзи®) и оригинальным этанерцептом за 24 недели

● **Table 2.** Adverse events during treatment with biosimilar (Erelzi) and original etanercept over 24 weeks

Количество нежелательных явлений	Число больных с нежелательными явлениями (%)	
	Бисимиляр (Эрелзи®) (n = 186)	Оригинальный этанерцепт (n = 190)
≥ 1	81 (43,5)	94 (49,5)
≥ 1 серьезного	1 (0,5)	5 (2,6)
≥ 1 , связанного с терапией	39 (21,0)	46 (24,2)
≥ 1 серьезного, связанного с терапией	0	0
Отмена терапии из-за нежелательных явлений	2 (1,1)	7 (3,7)
Смерть	0	1 (0,5)
Частота реакций в месте инъекций	13 (7,0%)	35 (18,4%)

Рисунок 6. Эрелзи® обладает минимальной иммуногенностью
Figure 6. Erelzi® has minimal immunogenicity



Примечание.* – Частота ложноположительных реакций приравнивалась 1% в соответствии с современными аналитическими методами оценки (исторически использовалась частота 0,1%, что приводило к гиподиагностике). ПЛА – противоволекарственные антитела.

ного этанерцепта были непродолжительными в очень низких титрах противоволекарственных антител (ПЛА) [43, 46]. Произошел резкий подъем частоты ПЛА к референтному этанерцепту на 4-й неделе. Однако к 24-й неделе ни у одного из пациентов не отмечались антитела к этанерцепту. За 48 нед. лечения доля пациентов с антителами к препаратуре была малой (< 3%) и сопоставимой с пациентами, продолжавшими лечение биосимиляром или переключенными на него. После 24-й недели ни у кого из пациентов, переключенных на биосимиляр, антитела к препаратуре не выявлялись, а у продолжавших лечение биосимиляром в 4 случаях выявлены ненейтрализующие антитела в очень низком титре. Таким образом, данное исследование продемонстрировало эквивалентность в эффективности и безопасности оригинального препарата ЭТН и биосимиляра (Эрелзи®), а также показало, что переключение больных с оригинального препарата ЭТН на биосимиляр не влияет на эффективность, безопасность и иммуногенность лечения.

Биосимиляр Эрелзи® в настоящее время зарегистрирован в РФ¹ для лечения РА, аксиального спондилоартрита (в т. ч. для нерентгенологической стадии), псориатического артрита, псориаза и ювенильного идиопатического

артрита, что должно помочь клиницисту в ведении больных РА и другими ревматическими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование различных стратегий дебюта лечения РА должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания у каждого пациента. Использование тройной/двойной комбинации БПВП может быть неприемлемым при наличии у больного сопутствующих заболеваний, симптомы которых схожи с НЯ включенных в комбинацию БПВП. Кроме того, такая комбинация уступает применению ГИБП в отношении подавления деструкции, что при быстром прогрессировании заболевания может привести к необратимой потере функции больными. Поскольку высокая стоимость ГИБП пока еще ограничивает их широкое использование, внедрение в клиническую практику биосимиляров, терапевтически эквивалентных референтному препарату, как это продемонстрировано при исследовании биосимиляра ЭТН Эрелзи®, может дать возможность проведения высокоэффективного лечения большему числу пациентов с РА.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Эрелзи®. Регистрационный номер ЛП-006650 от 14.12.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=28f37b23-eb90-4d19-9465-a00b9efd48d6&t=.

Список литературы

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
- Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Buch M., Burmester G., Dougados M. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2013 Update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
- Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiony K., Dougados M. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma W.J., Burmester G., 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <http://www.geotar.ru/lots/NF0015039.html>.
- Yu C., Jin S., Wang Y., Jiang N., Wu C., Wang Q. et al. Remission Rate and Predictors of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis under Treat-

- To-Target Strategy in Real-World Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):727–738. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4340-7>.
- Aletaha D, Smolen J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
 - Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Kimura J, et al. Low Disease Activity for Up to 3 Years after Adalimumab Discontinuation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1264-6>.
 - Steunebrink L.M., Versteeg G.A., Vonkeman H.E., Ten Klooster P.M., Kuper H.H., Zijlstra T.R. et al. Initial Combination Therapy versus Step-Up Therapy in Treatment to the Target of Remission in Daily Clinical Practice in Early Rheumatoid Arthritis Patients: Results from the DREAM Registry. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:60. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0962-9>.
 - Kavanaugh A., von Vollenhoven R.F., Wolfe B.A., Florentinus S., Chen S., Suboticki J.L., Smolen J.S. Predictors of Inadequate Response and Rapid Radiographic Progression in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: A Post Hoc Analysis of 2 Randomized, Controlled Trials of Adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):822–823. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.1892>.
 - Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A., Nordström D., Nurmohamed M., Gudbjörnsson B. et al. Active Conventional Treatment and Three Different Biological Treatments in Early Rheumatoid Arthritis: Phase IV Investigator Initiated, Randomised, Observer Blinded Clinical Trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4328>.
 - Aletha D, Smolen J.S. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A Review of Their Usefulness and Validity in Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39): S100–S108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16273793/>.
 - Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H.E., Curtis J.R., Bathon J.M., St Clair E.W. et al. A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy versus Etanercept plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis: The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824–2835. <https://doi.org/10.1002/art.34498>.
 - Felson D.T., Anderson J.J., Lange M.L., Wells G., LaValley M.P. Should Improvement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Be Defined as Fifty Percent or Seventy Percent Improvement in Core Set Measures, Rather Than Twenty Percent? *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1564–1570. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1564::aid-art63E3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1564::aid-art63E3.0.co;2-m).
 - Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomlinson G., Marshall D., Devoe D., Bombardier C. Methotrexate Monotherapy and Methotrexate Combination Therapy with Traditional and Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: Abridged Cochrane Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ*. 2016;353:i1777. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1777>.
 - Mazouyé A., Clay M., Bernard A.C., Gaudin P., Bailliet A. Efficacy of Triple Association Methotrexate, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine in Early Treatment of Rheumatoid Arthritis with Insufficient Response to Methotrexate: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):563–570. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.010>.
 - Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P., Petersson I.F., Coster L., Waltbrand E. et al. Addition of Infliximab Compared with Addition of Sulfasalazine and Hydroxychloroquine to Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis (Swefot Trial): 1-Year Results of a Randomised Trial. *Lancet*. 2009;374(9688):459–466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60944-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60944-2).
 - Van Vollenhoven R.F., Geborek P., Forslind K., Albertsson K., Ernestam S., Petersson I.F. et al. Conventional Combination Treatment versus Biological Treatment in Methotrexate-Refractory Early Rheumatoid Arthritis: 2 Year Follow-Up of the Randomised, Non-Blinded, Parallel-Group Swefot Trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712–1720. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60027-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60027-0).
 - Goekkoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F., van Zeelen D., Kerstens P.J., Hazes J.M. et al. Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients with Early Rheumatoid Arthritis (the BeST Study): A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381–3390. <https://doi.org/10.1002/art.21405>.
 - Eriksson J.K., Neovius M., Bratt J., Petersson I.F., van Vollenhoven R.F., Geborek P., Ernestam S. Biological vs. Conventional Combination Treatment and Work Loss in Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1407–1414. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7801>.
 - Yelin E. Not Better But Quite Good: Effects on Work Loss of Combination Treatment for Rheumatoid Arthritis with and without Biological Agents. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1414–1415. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7812>.
 - Eriksson J.K., Karlsson J.A., Bratt J., Ingemar F., Petersson I.F., van Vollenhoven R.F. et al. Cost-Effectiveness of Infliximab versus Conventional Combination Treatment in Methotrexate-Refractory Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the Register-Enriched Randomised Controlled SWEFOT Trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1094–1101. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205060>.
 - Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V., O'Keeffe A.G., Ma M., Walker D. et al. Randomised Controlled Trial of Tumour Necrosis Factor Inhibitors against Combination Intensive Therapy with Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis: the TACIT Trial and Associated Systematic Reviews. *Health Technol Assess*. 2014;18(66): 1–164. <https://doi.org/10.3310/hta18660>.
 - Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V., O'Keeffe A.G., Walker D., Kelly C. et al. Tumour Necrosis Factor Inhibitors versus Combination Intensive Therapy with Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis: TACIT Non-Inferiority Randomised Controlled Trial. *BMJ*. 2015;350:h1046. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1046>.
 - Bansback N., Phibbs C.S., Sun H., O'Dell J.R., Brophy M., Keystone E.C. et al. Triple Therapy versus Biologic Therapy for Active Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(1):8–16. <https://doi.org/10.7326/M16-0713>.
 - Li S., Li J., Peng L., Li Y., Wan X. Cost-Effectiveness of Triple Therapy vs. Biologic Treatment Sequence as First-line Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients after Methotrexate Failure. *Rheumatol Ther*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00300-4>.
 - Shi Z.C., Fei H.P., Wang Z.L. Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept plus Methotrexate vs Triple Therapy in Treating Chinese Rheumatoid Arthritis Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e16635. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016635>.
 - Kay J., Schoels M.M., Dörner T., Emery P., Kvien T.K., Smolen J.S., Breedveld F.C. Consensus-Based Recommendations for the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):165–174. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211937>.
 - Насонов Е.Л. (ред.). Генетико-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с.
 - Lethaby A., Lopez-Olivio M.A., Maxwell L., Burls A., Tugwell P., Wells G.A. Etanercept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD004525. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004525.pub2>.
 - Eng G., Stoltenberg M.B., Szkludlarek M., Bouchelouche P.N., Christensen R., Bliddal H., Marie Bartels E. Efficacy of Treatment Intensification with Adalimumab, Etanercept and Infliximab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Cohort Studies with Focus on Dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):144–151. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.01.007>.
 - Buckley F., Finckh A., Huijzinga T.W., Dejонкхеер F., Jansen J.P. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(5):409–423. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.5.409>.
 - Ariza-Ariza R., Navarro-Sarabia F., Hernández-Cruz B., Rodríguez-Arboleya L., Navarro-Compán V., Toyos J. Dose Escalation of the Anti-TNF-Alpha Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis. A Systematic Review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):529–532. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei326>.
 - Schabert V.F., Bruce B., Ferrufino C.F., Globe D.R., Harrison D.J., Lingala B., Fries J.F. Disability Outcomes and Dose Escalation with Etanercept, Adalimumab, and Infliximab in Rheumatoid Arthritis Patients: A US-Based Retrospective Comparative Effectiveness Study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(4):569–580. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.656844>.
 - Moots R.J., Xavier R.M., Mok C.C., Rahman M.U., Tsai W.C., Al-Maini M.H. et al. Correction: The Impact of Anti-Drug Antibodies on Drug Concentrations and Clinical Outcomes in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Adalimumab, Etanercept, or Infliximab: Results from a Multinational, Real-World Clinical Practice, Non-Interventional Study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179308>.
 - Weinblatt M.E., Bathon J.M., Kremer J.M., Fleischmann R.M., Schiff M.H., Martin R.W. et al. Safety and Efficacy of Etanercept beyond 10 Years of Therapy in North American Patients with Early and Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):373–382. <https://doi.org/10.1002/acr.20372>.
 - Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:47–55. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140102>.
 - Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006;8(4):314–324. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/4/cmac-2006-t08-n4-p314/>.
 - Tubach F., Salmon D., Ravaud P., Allanore Y., Goupille P., Bréban M. et al. Risk of Tuberculosis Is Higher with Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than with Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy: The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884–1894. <https://doi.org/10.1002/art.24632>.
 - Smolen J.S., Szumski A., Koenig A.S., Jones T.V., Marshall L. Predictors of Remission with Etanercept-Methotrexate Induction Therapy and Loss of Remission with Etanercept Maintenance, Reduction, or Withdrawal in Moderately Active Rheumatoid Arthritis: Results of the PRESERVE Trial. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1484-9>.

41. Tanaka Y, Smolen J.S., Jones H, Szumski A, Marshall L, Emery P. The Effect of Deep or Sustained Remission on Maintenance of Remission after Dose Reduction or Withdrawal of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):164. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1937-4>.
42. Von Richter O, Skerjanc A, Afonso M, Sanguino Heinrich S, Poetzl J., Woehling H. et al. GP2015, a Proposed Etanercept Biosimilar: Pharmacokinetic Similarity to Its Reference Product and Comparison of Its Autoinjector Device with Prefilled Syringes. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):732–741. <https://doi.org/10.1111/bcp.13170>.
43. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, Buch M.H., Schulze-Koops H., Kucharz E.J. et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, an Etanercept Biosimilar, Compared with the Reference Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results from the Comparative Phase III, Randomised, Double-Blind EQUIRA Study. *RMD Open.* 2018;4(2):e000757. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000757>.
44. Jaworski J., Matucci-Cerinic M., Schulze-Koops H., Buch M.H., Kucharz E.J., Allanore Y. et al. Switch from Reference Etanercept to SDZ ETN, an Etanercept Biosimilar, Does Not Impact Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from the Phase III, Randomized, Double-Blind EQUIRA Study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):130. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1907-x>.
45. Griffiths C.E.M., Thaci D., Gerdes S., Arenberger P., Pulka G., Kingo K. et al. The EGALITY Study: A Confirmatory, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, a Proposed Etanercept Biosimilar, vs. the Originator Product in Patients with Moderate-To-Severe Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):928–938. <https://doi.org/10.1111/bjd.15152>.
46. Kavanaugh A., Allanore Y., Kucharz E.J., Babic G. Etanercept Biosimilar GP2015 Has Equivalent Efficacy and Safety to Etanercept Originator in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: The Phase 3 Equira Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10 Suppl.). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/etanercept-biosimilar-gp2015-has-equivalent-efficacy-and-safety-to-etanercept-originator-in-patients-with-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-the-phase-3-equira-study/>.

References

1. Smolen J.S., Aletaha D, Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D, Burmester G. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
2. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Buch M., Burmester G., Dougados M. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2013 Update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
3. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiony K., Dougados M. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.
4. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma W.J., Burmester G., 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
5. Nasonov E.L. (ed.). *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.) Available at: <http://www.geotar.ru/lots/NF0015039.html>.
6. Yu C., Jin S., Wang Y., Jiang N., Wu C., Wang Q. et.al. Remission Rate and Predictors of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis under Treat-To-Target Strategy in Real-World Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):727–738. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4340-7>.
7. Aletaha D, Smolen J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
8. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Kimura J. et.al. Low Disease Activity for Up to 3 Years after Adalimumab Discontinuation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1264-6>.
9. Steunebrink L.M., Versteeg G.A., Vonkeman H.E., Ten Klooster P.M., Kuper H.H., Zijlstra T.R. et al. Initial Combination Therapy versus Step-Up Therapy in Treatment to the Target of Remission in Daily Clinical Practice in Early Rheumatoid Arthritis Patients: Results from the DREAM Registry. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:60. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0962-9>.
10. Kavanaugh A., van Vollenhoven R.F., Wolfe B.A., Florentinus S., Chen S., Subotnick J.L., Smolen J.S. Predictors of Inadequate Response and Rapid Radiographic Progression in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: A Post Hoc Analysis of 2 Randomized, Controlled Trials of Adalimumab. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Suppl 2):822–823. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.1892>.
11. Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A., Nordström D., Nurmohamed M., Gudbjörnsson B. et al. Active Conventional Treatment and Three Different Biological Treatments in Early Rheumatoid Arthritis: Phase IV Investigator Initiated, Randomised, Observer Blinded Clinical Trial. *BMJ.* 2020;371: m4328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4328>.
12. Aletha D, Smolen J.S. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A Review of Their Usefulness and Validity in Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100–S108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16273793/>.
13. Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H.E., Curtis J.R., Bathon J.M., St Clair E.W. et al. A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy versus Etanercept plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis: The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis.* 2012;64(9):2824–2835. <https://doi.org/10.1002/art.34498>.
14. Felson D.T., Anderson J.J., Lange M.L., Wells G., LaValley M.P. Should Improvement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Be Defined as Fifty Percent or Seventy Percent Improvement in Core Set Measures, Rather Than Twenty Percent? *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1564–1570. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1564::aid-art6%3E3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1564::aid-art6%3E3.0.co;2-m).
15. Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomlinson G., Marshall D., Devoe D., Bombardier C. Methotrexate Monotherapy and Methotrexate Combination Therapy with Traditional and Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: Abridged Cochrane Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ.* 2016;353:i1777. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1777>.
16. Mazouyès A., Clay M., Bernard A.C., Gaudin P., Baillet A. Efficacy of Triple Association Methotrexate, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine in Early Treatment of Rheumatoid Arthritis with Insufficient Response to Methotrexate: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):563–570. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.010>.
17. Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P., Petersson I.F., Coster L., Waltbrand E. et al. Addition of Infliximab Compared with Addition of Sulfasalazine and Hydroxychloroquine to Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis (Swefot Trial): 1-Year Results of a Randomised Trial. *Lancet.* 2009;374(9888):459–466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60944-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60944-2).
18. Van Vollenhoven R.F., Geborek P., Forsslind K., Albertsson K., Ernestam S., Petersson I.F. et al. Conventional Combination Treatment versus Biological Treatment in Methotrexate-Refactory Early Rheumatoid Arthritis: 2 Year Follow-Up of the Randomised, Non-Blinded, Parallel-Group Swefot Trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–1720. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60027-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60027-0).
19. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F., van Zeben D., Kerstens J.P., Hazes J.M. et al. Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients with Early Rheumatoid Arthritis (the BeST Study): A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–3390. <https://doi.org/10.1002/art.21405>.
20. Eriksson J.K., Neovius M., Bratt J., Petersson I.F., van Vollenhoven R.F., Geborek P., Ernestam S. Biological vs. Conventional Combination Treatment and Work Loss in Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1407–1414. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7801>.
21. Yelin E. Not Better But Quite Good: Effects on Work Loss of Combination Treatment for Rheumatoid Arthritis with and without Biological Agents. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1414–1415. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7812>.
22. Eriksson J.K., Karlsson J.A., Bratt J., Ingemar F., Petersson I.F., van Vollenhoven R.F. et al. Cost-Effectiveness of Infliximab versus Conventional Combination Treatment in Methotrexate-Refactory Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the Register-Enriched Randomised Controlled SWEFOT Trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1094–1101. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205060>.
23. Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V., O'Keeffe A.G., Ma M., Walker D. et al. Randomised Controlled Trial of Tumour Necrosis Factor Inhibitors against Combination Intensive Therapy with Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis: the TACIT Trial and Associated Systematic Reviews. *Health Technol Assess.* 2014;18(66): 1–164. <https://doi.org/10.3399/hta18660>.
24. Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V., O'Keeffe A.G., Walker D., Kelly C. et al. Tumour Necrosis Factor Inhibitors versus Combination Intensive Therapy

- with Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis: TACIT Non-Inferiority Randomised Controlled Trial. *BMJ*. 2015;350:h1046. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1046>.
25. Bansback N, Phibbs C.S., Sun H, O'Dell J.R., Brophy M, Keystone E.C. et al. Triple Therapy versus Biologic Therapy for Active Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(1):8–16. <https://doi.org/10.7326/M16-0713>.
26. Li S, Li J, Peng L, Li Y, Wan X. Cost-Effectiveness of Triple Therapy vs. Biologic Treatment Sequence as First-line Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients after Methotrexate Failure. *Rheumatol Ther*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00300-4>.
27. Shi Z.C, Fei H.P, Wang Z.L. Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept plus Methotrexate vs. Triple Therapy in Treating Chinese Rheumatoid Arthritis Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e16635. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016635>.
28. Kay J, Schoels M.M., Dörner T, Emery P, Kvien T.K, Smolen J.S., Breedveld F.C. Consensus-Based Recommendations for the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):165–174. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211937>.
29. Nasonov E.L. (ed.). *Genetically Engineered Biological Drugs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p. (In Russ.).
30. Lethaby A, Lopez-Olivo M.A, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells G.A. Etanercept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD004525. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004525.pub2>.
31. Eng G, Stoltzenberg M.B., Szkudlarek M, Bouchelouche PN, Christensen R., Bliddal H, Marie Bartels E. Efficacy of Treatment Intensification with Adalimumab, Etanercept and Infliximab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Cohort Studies with Focus on Dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):144–151. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.01.007>.
32. Buckley F, Finckh A, Huizinga T.W, Dejonckheere F, Jansen J.P. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(5):409–423. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.5.409>.
33. Ariza-Arizá R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arboleya L, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose Escalation of the Anti-TNF-Alpha Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis. A Systematic Review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):529–532. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei326>.
34. Schabert V.F., Bruce B, Ferrufino C.F., Globe D.R., Harrison DJ, Lingala B, Fries J.F. Disability Outcomes and Dose Escalation with Etanercept, Adalimumab, and Infliximab in Rheumatoid Arthritis Patients: A US-Based Retrospective Comparative Effectiveness Study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(4):569–580. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.656844>.
35. Moots R.J., Xavier R.M., Mol C.C., Rahman M.U., Tsai W.C., Al-Maini M.H. et al. Correction: The Impact of Anti-Drug Antibodies on Drug Concentrations and Clinical Outcomes in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Adalimumab, Etanercept, or Infliximab: Results from a Multinational, Real-World Clinical Practice, Non-Interventional Study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179308>.
36. Weinblatt M.E., Bathon J.M., Kremer J.M., Fleischmann R.M., Schiff M.H., Martin R.W. et al. Safety and Efficacy of Etanercept beyond 10 Years of Therapy in North American Patients with Early and Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):373–382. <https://doi.org/10.1002/acr.20372>.
37. Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:47–55. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140102>.
38. Nasonov E.L., Kozlov R.S., Yakushin S.B. Infectious Complications of Therapy with Tumor Necrosis Factor Blockers: Forewarned Is Forearmed. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;8(4):314–324. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/4/cmac-2006-t08-n4-p314>.
39. Tubach F., Salmon D., Ravaud P., Allanore Y., Goupille P., Bréban M. et al. Risk of Tuberculosis Is Higher with Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than with Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy: The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884–1894. <https://doi.org/10.1002/art.24632>.
40. Smolen J.S., Szumski A., Koenig A.S., Jones T.V., Marshall L. Predictors of Remission with Etanercept-Methotrexate Induction Therapy and Loss of Remission with Etanercept Maintenance, Reduction, or Withdrawal in Moderately Active Rheumatoid Arthritis: Results of the PRESERVE Trial. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1484-9>.
41. Tanaka Y., Smolen J.S., Jones H., Szumski A., Marshall L., Emery P. The Effect of Deep or Sustained Remission on Maintenance of Remission after Dose Reduction or Withdrawal of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):164. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1937-4>.
42. Von Richter O., Skerjanec A., Afonso M., Sanguino Heinrich S., Poetzl J., Woehling H. et al. GP2015, a Proposed Etanercept Biosimilar: Pharmacokinetic Similarity to Its Reference Product and Comparison of Its Autoinjector Device with Prefilled Syringes. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(4):732–741. <https://doi.org/10.1111/bjcp.13170>.
43. Matucci-Cerinic M., Allanore Y., Kavanaugh A., Buch M.H., Schulze-Koops H., Kucharz E.J. et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, an Etanercept Biosimilar, Compared with the Reference Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results from the Comparative Phase III, Randomised, Double-Blind EQUIRA Study. *RMD Open*. 2018;4(2):e000757. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000757>.
44. Jaworski J., Matucci-Cerinic M., Schulze-Koops H., Buch M.H., Kucharz E.J., Allanore Y. et al. Switch from Reference Etanercept to SDZ ETN, an Etanercept Biosimilar, Does Not Impact Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from the Phase III, Randomised, Double-Blind EQUIRA Study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):130. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1907-x>.
45. Griffiths C.E.M., Thaci D., Gerdes S., Arenberger P., Pulka G., Kingo K. et al. The EGALITY Study: A Confirmatory, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, a Proposed Etanercept Biosimilar, vs. the Originator Product in Patients with Moderate-To-Severe Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):928–938. <https://doi.org/10.1111/bjd.15152>.
46. Kavanaugh A., Allanore Y., Kucharz E.J., Babic G. Etanercept Biosimilar GP2015 Has Equivalent Efficacy and Safety to Etanercept Originator in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: The Phase 3 Equira Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10 Suppl). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/etanercept-biosimilar-gp2015-has-equivalent-efficacy-and-safety-to-etanercept-originator-in-patients-with-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-the-phase-3-equira-study/>.

Информация об авторах:

Чичасова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор кафедры ревматологии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; старший преподаватель учебно-методического отдела, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; kafedrarheum@yandex.ru

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sokrat@irramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St, Moscow, 125993, Russia; Senior Lecturer of the Educational and Methodological Department, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St, Moscow, 125993, Russia; sokrat@irramn.ru

Терапевтическая ниша производных гиалуроновой кислоты при остеоартрозе

И.Г. Красивина¹, ORCID: 0000-0002-0592-2616, ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов², ORCID: 0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru

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

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Остеоартрит (OA) – широко распространенное заболевание синовиальных суставов, в лечении которого определяется значительное количество тактических и стратегических направлений. В настоящее время накоплен опыт локального использования так называемых протезов синовиальной жидкости (СЖ), представляющих собой вязкоэластические субстанции, способствующие улучшению амортизационных свойств нативной внутрисуставной среды. Подавляющее большинство вязкоэластических добавок представлены производными гиалуроновой кислоты (ГК) – естественного компонента СЖ, биологическая роль которого заключается в поддержании реологических свойств СЖ, наличии противовоспалительного, антиноцицептивного и хондропротективного потенциалов. При разработке препаратов ГК основными целями являются устойчивое и контролируемое высвобождение терапевтических доз лекарственного средства с учетом выбора носителя, молекулы лекарственного средства и суставной ткани-мишени. Оценка качества и физиологической целесообразности введения в сустав конкретного вязкоупругого препарата предполагает определение так называемой частоты перекреста – точки пересечения модуля вязкости G' и модуля упругости G'' (G'/G''), что отражает изменения вязкоупругих свойств СЖ при увеличении частоты нагрузки при переходе от ходьбы к бегу. Физиологическому диапазону частот из большинства исследованных медицинских изделий соответствуют единичные, среди которых присутствуют и варианты отечественного производства. Проведенные многочисленные исследования локального применения некоторых препаратов ГК у больных OA подтверждают их эффективность и безопасность, в частности уменьшение болевого синдрома, снижение потребности в нестероидных противовоспалительных средствах, улучшение качества жизни. Однако большинство доступных на рынке препаратов ГК, к сожалению, не проходили полноценных клинических испытаний, поэтому остается необходимость изучения сравнительной эффективности разрешенных к применению препаратов данной группы и определение их места в терапии OA с различными вариантами течения.

Ключевые слова: остеоартроз, синовиальная жидкость, модуль вязкости, модуль упругости, частота перекреста, гиалуроновая кислота, локальное введение

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Терапевтическая ниша производных гиалуроновой кислоты при остеоартрозе. *Медицинский совет*. 2021;(10):123–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-123-132>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic niche of hyaluronic acid derivatives in osteoarthritis

Irina G. Krasivina¹, ORCID: 0000-0002-0592-2616, ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov², ORCID: 0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru

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

² Clinical Hospital “RZD-Medicine” of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a widespread disease of synovial joints, the treatment of which determines a significant number of tactical and strategic directions. Currently, there is experience in the local use of so-called synovial fluid (SF) prostheses, which are viscoelastic substances that improve the cushioning properties of the native intra-articular environment. The overwhelming majority of viscoelastic additives are represented by hyaluronic acid (HA) derivatives, a natural component of SF, whose biological role consists in maintaining the rheological properties of fluid and the presence of anti-inflammatory, anti-nociceptive and chondro-protective properties. In the development of HA drugs, the main goals are the sustained and controlled release of therapeutic doses of the drug, taking into account the choice of carrier, drug molecule and target articular tissue. Assessing the quality and physiological feasibility of introducing a particular viscoelastic drug into the joint involves determining the so-called crossover frequency – the point of intersection of the viscosity modulus G' and the elastic modulus G'' (G'/G''), which reflects changes in the viscoelastic properties of the SF with increasing load frequency when transitioning from walking to running. Physiological range of frequencies out of the majority of investigated medical products corresponds to a single one, among which there are also variants of domestic production. Numerous studies of local application of some HA drugs in patients with OA confirm their effec-

tiveness and safety, in particular, reduction of pain syndrome, reduction of the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs, improvement of the quality of life. However, unfortunately, most HA drugs available on the market have not undergone full-fledged clinical trials, so there is a need to study the comparative effectiveness of drugs of this group approved for use and determine their place in the treatment of OA with different variants of the course.

Keywords: osteoarthritis, synovial fluid, viscosity modulus, elastic modulus, crossing frequency, hyaluronic acid, local injection

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Therapeutic niche of hyaluronic acid derivatives in osteoarthritis. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2021;(10):123–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-123-132>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (OA) – широко распространенное заболевание синовиальных суставов, в лечении которого определяется значительное количество тактических и стратегических направлений [1–3]. Медицинская потребность в разработке методов, характеризующихся замедлением и тем более обратным развитием патологических структурных изменений, остается неудовлетворенной. Постоянно ведется поиск препаратов, обладающих болезньмодифицирующими свойствами (DMOAD – disease-modifying osteoarthritis drugs), замедляющих прогрессирование структурных потерь сустава, при этом предпочтение отдается средствам для внутрисуставного введения [4–8]. Одним из первых кандидатов на эту роль стала гиалуроновая кислота (ГК) как естественный компонент здорового сустава, подвергающийся процессам деградации и дегенерации при развитии OA.

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ЗДОРОВОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОГО СУСТАВА

Первые упоминания о полисахариде с очень высокой молекулярной массой относятся к 1934 г., когда Карл Майер и Джон Палмер выделили из стекловидного тела глаза коровы вещество, поддерживающее его рабочую структуру в гелеобразном состоянии. Название «гиалуроновая кислота» авторы открытия составили, опираясь на термины *hyaloid* – «стекловидное тело» и *uronic acid* – «уроновая кислота». Впоследствии присутствие ГК было обнаружено практически во всех видах тканей живых организмов. Молекулярная масса ГК может варьировать от 5 тыс. до 20 млн Да в зависимости от источника выделения [9]. ГК как компонент здоровой суставной среды представлены в суставном хряще и синовиальной жидкости (СЖ), к их синтезу способны хондроциты, синовиоциты и синовиальные фибробласты. Современная химическая номенклатура (IUPAC) относит ГК к классу гликозаминогликанов. Они представляют собой полисахариды, мономерами которых являются N-ацетил-D-глюказамин и D-глюкуроновая кислота, связанные между собой гликозидными связями. В здоровом суставе преобладают ГК с высокой молекулярной массой (6 500–10 900 кДа) [10, 11]. Первоначально роль ГК в СЖ

рассматривали с позиций поддержания необходимой вязкости и упругости внутрисуставного пространства с целью обеспечения профилактики микротравматизации суставного хряща при механических нагрузках [12, 13]. С точки зрения биомеханики СЖ характеризуется как ненейтоносская, ее движение в полости сустава может подчиняться математической модели Даусона [14]. Используются уравнения механики жидкости для оценки текучести, что в количественном выражении получило название «модуль вязкости» (общепринятое обозначение G), а также законы теории упругости для определения способности СЖ противостоять деформирующему силам и принимать первоначальную форму после прекращения их давления, что количественно обозначают как «модуль упругости» (общепринятое обозначение G'). Оптимальное соотношение G'/G обеспечивает гидродинамическую смазку своевременным для каждого момента движения в суставе переходом СЖ от вязкого состояния к упругому и обратно [14, 15]. Важная роль именно ГК в обеспечении необходимых реологических характеристик СЖ подтверждена в эксперименте на образцах из голеностопных суставов здоровых свиней при 10-, 20- и 30-кратном разведении. Депротеинизация СЖ трипсином не приводила к значимому изменению упругости, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии убедительных доказательств взаимодействия «белок – ГК» или «белок – белок» и о гораздо более значительной, чем присутствие или отсутствие белка, роли концентрации ГК в исследуемой жидкости [16]. Однако биологическая роль высокомолекулярных ГК сводится не только к улучшению реологических характеристик СЖ и обеспечению ее лубрикантной функции, она участвует в комплексе хондропротективных эффектов. За счет высокой гидрофильности (одна молекула ГК способна связать от 200 до 500 молекул воды) она формирует гидратную оболочку, обеспечивающую защиту суставного хряща от адсорбции на его поверхности клеточных элементов и агрессивных пептидов [17, 18]. Регенераторные свойства ГК также присущи именно ее высокомолекулярным представителям. В эксперименте *in vitro* обработка культуры человеческих фибробластов 0,05%-м раствором высокомолекулярной ГК статистически значимо увеличивала продукцию клетками коллагена по сравнению с необработанными образцами [19]. В экспериментальной работе на 18 овцах продемонстрированы терапевтические возможности внутрисуставного введения

ГК (ВСГК), в том числе увеличение синтеза высокомолекулярной ГК синовиальными фибробластами после введения амидного производного ГК [20].

Накоплено значительное количество данных об ассоциированном с возрастом и дегенеративными процессами снижении концентрации и молекулярной массы ГК в суставах людей и животных. Исследование образцов остеоартритической СЖ выявило, что в целом ее вязкость и упругость были ниже, чем в образцах, полученных от здоровых добровольцев. При этом снижение упругости в большей степени коррелировало с повышенным содержанием белка, в то время как вязкость от данного параметра не зависела [21, 22].

Обсуждается возможность определения уровня содержания и качества ГК как одного из неколлагеновых биомаркеров ОА коленного сустава с целью улучшения идентификации и ведения пациентов [23]. Анализ СЖ, аспирированной из 48 коленных суставов 28 человеческих трупов (возраст от 23 до 91 года) в течение 72 ч после смерти, а также у 8 здоровых добровольцев (возраст от 25 до 59 лет) выявил возрастзависимое снижение концентрации ГК в среднем на 11% за десятилетие жизни. В исследование включали суставы, не имевшие диагностических признаков ОА. Свойства СЖ оказались сходными между трупными образцами и образцами от живых добровольцев того же возраста. Сделан вывод о возрастзависимом износе суставного хряща в суставах, не пораженных ОА, связанном со снижением концентрации ГК в СЖ и повышением трения между суставными поверхностями вследствие этого. Восстановление уровня высокомолекулярных ГК до концентраций, характерных для молодого возраста, предложено авторами как цель для модулирования лубрикационных свойств СЖ [24].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Многочисленные исследования подтверждают успешность введения препаратов ГК у больных ОА. Группа экспертов провела выборку из более чем 12,5 тыс. потенциально релевантных рефератов за период до декабря 2017 г., отражающих рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), систематические обзоры и метаанализы с участием взрослых людей с симптоматическим ОА коленного и/или тазобедренного суставов, из баз данных Medline, PubMed, EMBASE, Google Scholar и Cochrane. Также включались систематические обзоры и метаанализы, дополнения к материалам конференций OARSI, Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR), которые были опубликованы до июля 2018 г. В окончательный отчет вошли 1190 полнотекстовых обзоров и 407 публикаций результатов РКИ. Внутрисуставное использование препаратов ГК было рекомендовано всем пациентам с ОА коленного сустава (уровень рекомендаций 1B, то есть $\geq 75\%$ за и $> 50\%$ условная рекомендация). При сравнении

препараторов ГК и глюокортикоидов (ГКС) отмечено, что внутрисуставные ГКС могут обеспечить кратковременное облегчение боли, тогда как ВСГК дает положительный эффект на 12 нед. и более при лучшем профиле безопасности, чем при повторных инъекциях ГКС [25].

При изучении эффективности препаратов ГК по сравнению с плацебо при лечении ОА коленного сустава по данным 17 метаанализов РКИ положительный терапевтический эффект был зарегистрирован в 13 из них (размер эффекта – ES – на 0,30–0,40 выше, чем у «эффекта плацебо», промежуточный – в двух и отрицательный в двух [26].

В трех метаанализах сравнивалась эффективность ГК по сравнению с другими методами лечения. Эти исследования продемонстрировали, что ГК была так же эффективна, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), для облегчения боли [27]. Метаанализ сравнения эффективности и безопасности препаратов ГКС и ГК как 1-й линии лечения у пациентов с ОА коленных суставов включал 12 РКИ в период с 1995 по 2016 г. с участием 1794 пациентов (673 мужчины, 1121 женщина). Доказанный обезболивающий эффект двух этих методов лечения со временем меняется. Показатель визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 1 мес. в группе внутрисуставного введения ГКС значительно ниже, чем в группе ВСГК. ГКС показывает большую эффективность обезболивания, чем ГК в краткосрочной перспективе; но к 3 мес. между двумя группами не обнаруживается значимой разницы в оценке по ВАШ, демонстрируется равная эффективность; до 6 мес. пациенты в группе ГК показывают значительно более низкий балл по ВАШ, чем в группе ГКС. Таким образом, ГК проявляет больший обезболивающий эффект, чем ГКС в долгосрочной перспективе [28]. При краткосрочности обезболивания инъекции ГКС ассоциировались с потерей суставного хряща, рентгенологическим прогрессированием дегенеративных процессов [29]. В специальном отчете радиологов, отражающем осложнения внутрисуставного введения ГКС, описаны неблагоприятные события у 8% пациентов (у 36 из 495 пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов III рентгенологической стадии по Келлгрену), получивших по крайней мере одну внутрисуставную инъекцию кортикоидов (40 мг триамцинона, 2 мл 1%-го лидокаина и 2 мл 0,25%-го бупивакаина) в городской больнице в США в 2018 г. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) было ускоренное прогрессирование ОА с последующими микропереломами субхондральной кости, остеонекрозом [30] и быстрое разрушение суставов, включая потерю костной массы [31].

Среди имеющихся фармакологических препаратов одно из лучших соотношений «польза/риск», оцениваемых по улучшению показателей здоровья при ОА коленного сустава, общему увеличению качества жизни и значительной отсрочке во времени до полной замены коленного сустава, зафиксировано у препаратов ГК [27]. Эффективность и безопасность данной группы препаратов прослеживается на протяжении многих десятилетий. Так, например, проведен анализ эффективности внутрисуставного введения гилана GF 20 по англоязычным научным публикациям за период с 1966 по 2005 г. Выявлено

3 метаанализа плацебо-контролируемых испытаний, 1 Кокрановский обзор и метаанализ, охватывающий 18 РКИ, в которых сравнивали Hylan GF 20 либо с плацебо, либо с другим активным лечением, 11 РКИ по Hylan GF 20 (все включены в Кокрановский обзор) и 10 наблюдательных исследований. Были получены доказательства, что гилан GF 20 был сопоставим с эффектом НПВП через 4–13 нед. и превосходил плацебо через 4–26 нед. после лечения. Риск незначительных местных побочных эффектов составил от 8 до 19%, вероятность случаев среднетяжелых и тяжелых воспалительных реакций суставов после инъекции была невысока (0,15% пациентов) [32].

Современные исследования продолжают подтверждать значимость и безопасность локального введения препарата ГК у больных ОА. Наличие и выраженность обезболивающего эффекта, а также связанные с лечением НЯ, в том числе серьезные (СНЯ), при назначении повторных (от одного до четырех) курсов препаратов ГК изучались по данным 17 публикаций (7 РКИ и 10 когортных исследований) баз данных MEDLINE, EMBASE и PubMed, подходящих по заранее определенным критериям. Всего 11 исследований оценивали одну повторную инъекцию, 5 исследований оценивали ≥ 2 повторных курсов ВСГК и 1 исследование допускало 1 или 2 повторных курса. Во всех исследованиях сообщалось об уменьшении боли по сравнению с исходным уровнем в группе лечения ВСГК на протяжении всего начального цикла лечения, а также о сохранении или дальнейшем уменьшении боли на протяжении повторных курсов лечения. Исследование с самым длительным периодом наблюдения: повторная инъекция ГК каждые 6 мес. в течение 25 мес. Боль уменьшилась после 1-го курса и продолжала снижаться до конца исследования примерно на 55% по сравнению с исходным уровнем. Распространенными НЯ были отек суставов и артрит, о СНЯ не сообщалось. Все повторные курсы хорошо переносились, а количество задокументированных НЯ и СНЯ было аналогично режимам первичных инъекций [33].

Сила ответа на локальное введение препаратов ГК разной молекулярной массы широко обсуждается в научной литературе [34]. Метаанализ 68 исследований по сравнению эффективности препаратов ГК в зависимости от молекулярной массы (<3000 кДа и ≥ 3000 кДа) продемонстрировал предпочтение продуктов с высокой молекулярной массой. У пациентов, получивших ГК с молекулярной массой ≥ 3000 кДа, средний балл боли оказался ниже через 26 нед. после введения, а частота прекращения приема препарата из-за развития побочных эффектов значительно меньше [35].

Исследования, проведенные в России, также доказывают положительное влияние препаратов ГК на болевой синдром и функцию суставов у больных гонартрозом. 20 женщинам в возрасте 45–75 лет курсом вводили препарат ГК с молекулярной массой >2400 кДа в наиболее болезненный сустав. На протяжении всего времени наблюдения (6 мес.) отмечались статистически значимое снижение боли по WOMAC, утренней скованности, улучшение функциональной активности. Нежелательные реакции не описаны [36].

В проведенном нами 12-месячном исследовании показано статистически значимое изменение следующих параметров болевого синдрома у больных ОА коленных суставов с субклиническим синовитом после курсового введения препарата ГК: снижение боли в покое через 1 мес. на 50% ($p < 0,05$), через 3 мес. – на 43% ($p < 0,05$), боли при движении – на 43% ($p < 0,05$) и 31% ($p < 0,05$), времени утренней скованности на 36,0% ($p < 0,05$) и на 27,9% ($p < 0,05$), интенсивности боли по опроснику WOMAC на 15,7% ($p < 0,05$) и 22,9% ($p < 0,05$) соответственно. Через год после проведенного лечения все изучаемые показатели имели тенденцию к восстановлению исходных значений. Потребление НПВП у больных ОА в ходе лечения препаратом Синокром снижалось через один, три месяца на 74,9% ($p < 0,05$), 56,6% ($p < 0,05$) соответственно, через год становилось ближе к исходным значениям ($-17,4\%$, $p > 0,05$). Возрастала переносимость физической нагрузки через 1 мес. после курса на 158,6% ($p < 0,05$), через 3 мес. – на 123,9% ($p < 0,05$), через год – на 36,4% и статистически не отличалась от исходных данных ($p > 0,05$). Клиническая эффективность препарата ГК (Синокром) была сравнима у лиц с различным возрастом, индексом массы тела и толщиной синовиальной оболочки, но оказалась выше у пациентов с III рентгенологической стадией (по сравнению со II) и меньшими цифрами достигнутого артериального давления¹.

В исследовании Н.В. Васьковой продемонстрировано, что лечение препаратами ГК предпочитают получать пациенты с более тяжелым течением заболевания. Положительный эффект от лечения отмечали более половины больных. Предикторами успешности назначенной терапии были длительный стаж заболевания и назначение препаратов с более высокой молекулярной массой. При этом индекс массы тела на эффективность лечения не влиял [37].

Международная группа экспертов-клиницистов выразила обеспокоенность несоответствием между обширной доказательной базой, подтверждающей эффективность ВСГК, и некоторыми опубликованными рекомендациями по лечению ОА. Авторы считают, что отрицательная оценка полезности ВСГК может ограничить доступ пациентов к этому варианту лечения, что, по их мнению, может ускорить направление больных на тотальное эндопротезирование суставов, что более дорого и сопряжено с более высоким риском [26]. Между тем в когорте из 30 417 больных ОА коленного сустава, использовавших различные препараты ГК, не было статистически значимой разницы в вероятности хирургического вмешательства при использовании препаратов ГК низкой, средней или высокой молекулярной массы [38]. Несмотря на большой опыт применения препаратов ГК в реальной клинической практике, остается много нерешенных или спорных вопросов, подавляющее большинство доступных на рынке препаратов ГК, к сожалению, не проходили полноценных клинических испытаний [39].

¹ Долгова Л.Н. Рациональная практика локальной терапии остеоартроза: автореф. дисс.... д-ра мед. наук. Ярославль: 2011. Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/ratsionálnaya-praktika-lokalnoi-terapii-osteoartroza>.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ

Большинство противоречий в данных по эффективности и безопасности ВСГК связаны с различиями конкретных препаратов. Гиалуронат натрия, используемый для введения в суставы, может иметь различную молекулярную массу, быть животного (а именно птичьего, из куриных гребней) происхождения либо полностью синтетическим, с линейной или поперечно сшитой структурой полимера, выпускаться в разных концентрациях и объемах на одно введение [11, 12]. Для практического врача поиск информации для выбора конкретного препарата в каждой клинической ситуации затруднен не только вышеперечисленными различиями, но также обилием наименований

Таблица 1. Медицинские изделия для внутрисуставного введения, зарегистрированные в РФ
Table 1. Medical products for intraarticular administration registered in the Russian Federation

Бренд	Модели/варианты исполнения	Производитель, страна	Дополнительная информация (если имеется)
Биополимерный протез синовиальной жидкости			
Гиапро (Нуарго) Гиапро макс (Нуарго max)	10; 15; 20 мг/1,0 мл 15; 22,5; 30 мг/1,5 мл 20; 30; 40 мг/2,0 мл	ООО «ИНФАРМ», Россия	-
Заменитель синовиальной жидкости			
СИНОКРОМ® мини (SYNOCROM® mini) СИНОКРОМ® (SYNOCROM®)	В шприцах по 1 мл 1% - 2 мл	Croma-Pharma GmbH, Австрия	Стерильный 1%-й раствор для внутрисуставных инъекций
Имплантат вязкоупругий стерильный для внутрисуставных инъекций			
Ostenil (Остенил) Ostenil mini (Остенил мини) Ostenil Plus (Остенил Плюс)	20 мг/2,0 мл 10 мг/1,0 мл -	TRB Chemedica AG, Германия	-
ЭУФЛЕКСА	1% - 2 мл	Био-Технолоджи Дженерал (Израиль) LTD, Израиль	-
Дьюралан Дьюралан Эс Джей	60 мг/3,0 мл 20 мг/1,0 мл	Bioventus LLC / США	-
ArthroVisc 40 Kit (ARV-HA40-3)	2 мл	Regen Lab SA, Швейцария	Шприц с ГК
Креспин (Crespine)	2 мл	BioPolymer GmbH & Co. KG, Германия	На основе ГК
ORTHOLURE (Ортолур)	20 мг/2,0 мл	Lifecore Biomedical Inc., США	-
Флексотрон® Кросс (Flexotron® Cross)	60 мг/3,0 мл	SciVision Biotech Inc., Тайвань	На основе перекрестно сшитого гиалуроната натрия
Флексотрон® Ультра (Flexotron® Ultra)	25 мг/мл - 4,8 мл	Albomed GmbH, Германия	Гиалуронат натрия 2,5 %
Флексотрон® Классик (Flexotron® Classic)	10 мг/мл - 2,0 мл		Гиалуронат натрия 1,0%
Флексотрон® Смарт (Flexotron® Smart)	16 мг/мл - 2,0 мл		Гиалуронат натрия 1,6%
Флексотрон® Соло (Flexotron® Solo)	22 мг/мл - 2,0 мл		Гиалуронат натрия 2,2%
Флексотрон® Мини (Flexotron® Mini)	10 мг/мл - 1 мл		Гиалуронат натрия 1,0%
Флексотрон® Мини Плюс (Flexotron® Mini Plus)	16 мг/мл - 1 мл		Гиалуронат натрия 1,6%
Протез синовиальной жидкости			
АТРОНИЛтм	-	ООО «АМЗО Групп», Россия	-
Гоу-он (GO-ON®)	В одноразовых шприцах по 2,5 мл	Rottapharm Ltd., Ирландия	1%-й раствор натрия гиалуроната
Synvisc (hylan G-F 20)	-	Genzyme Biosurgery, США	-
Ферматрон	-	Vitrolife UK LTD, Великобритания	-
ФЕРМАТРОН	-	Hyaltech Ltd., Великобритания	-
Versan Fluid Versan® fluid uno	В шприце объемом 3,0 мл	«ВАЛЕНТИС АГ», Швейцария	

и торговых названий, под которыми ГК зарегистрирована в России. В Реестре лекарственных препаратов зарегистрирован лишь один препарат ГК для внутрисуставного введения – СИНОАРТ® (10 мг/мл – шприц 2 мл; производитель субстанции ХТЛ САС, France; производитель готовой формы ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия). Препарат отнесен к фармакотерапевтической группе стимуляторов регенерации тканей². Остальные препараты ГК для интраартикулярного введения зарегистрированы как медицинские изделия, основные сведения о которых, доступные в Реестре медицинских изделий³, представлены в табл. 1.

² Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=729017a9-e70-488b-bc61-f673c6470d1c&t.

³ Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>.

■ **Таблица 1.** Медицинские изделия для внутрисуставного введения, зарегистрированные в РФ (окончание)
 ■ **Table 1.** Medical products for intraarticular administration registered in the Russian Federation (ending)

Бренд	Модели/варианты исполнения	Производитель, страна	Дополнительная информация (если имеется)
Протез синовиальной жидкости			
Hyruan Inj. Hyruan ONE Hyruan Plus (торговые наименования: LG Hyruan Plus, LG Hyaluronic Acid, LG HA Plus, Hialux/Гиалюкс)	В шприце объемом 2,5 мл В шприце 3,0 мл	«ЭлДжи Лайф Сайенсиз, ЛТД», Республика Корея «Эл Джи Хем, Лтд.», Корея (LG Chem, Ltd)	Hyaluronic Acid
Гиалуром CS	В шприцах по 3 мл	S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния	Раствор гиалуроната натрия 60 мг/3 мл и раствор хондроитина сульфата 90 мг/3 мл
Суплазин	Суплазин 2 мл Суплазин 1-Шот 6 мл	Mylan Institutional, Ирландия	–
ViscoPlus	В одноразовом шприце объемом 2 мл	Bohus BioTech AB, Швеция	–
ИНТРАГЕЛЬ (INTRAGEL)	0,8% – 16 мг/2 мл 1,6% – 32 мг/2 мл 2% – 50 мг/2,5 мл	IBSA Farmaceutici Italia S.r.l., Италия	Шприц, готовый к применению, наполненный раствором гиалуроната натрия
Биопорт (Bioport) Биопорт Мини (Bioport Mini)	1,5% – 2,5 мл 1% – 2,5 мл	Maxigen Biotech Inc., Тайвань	Раствор гиалуроната натрия
Гиастат	–	ООО НПП «Тульская индустрия ЛТД», Россия	–
Гиалон	Шприц 5,0	FIDIA FARMACEUTICI S.p.A., Италия	–
Regenflex Regenflex Starter Regenflex Bio-plus	16 мг/мл x 2 мл 32 мг/мл x 2 мл 75 мг/мл x 3 мл	Regenyal Laboratories SRL, Италия	
PROMOVIA	24 мг / 2 мл 40 мг / 2 мл 60 мг / 4 мл 80 мг / 4 мл	INNATE S.R.L, Италия	На основе гиалуроната натрия
Армавискон® Хондро	3 мл	«Гротекс», Россия	Армавискон® Хондро
Вискосил	В шприц-тюбике для внутрисуставного введения	Chemedica AG, ФРГ	–
Средство для замещения синовиальной жидкости			
ИНТРАДЖЕКТ®	в концентрациях, %: 1; 1,2; 1,4; 1,5; 1,8; 2,0; 2,1; 2,2; в шприцах, мл: 1 (в 1 мл), 2 (в 2,25 мл), 3; 4; 5 (в 5,25 мл), 6; 7; 8; 9; 10 (в 10,25 мл); во флаконах объемом, мл: 3; 4; 5 (в 5 мл), 6; 7; 8; 9; 10 (в 10 мл), 15; 20 (в 20 мл), 25; 30; 35; 40; 45; 50 (в 50 мл)	ООО «ФБК», Россия	–
РИПАРТ® РИПАРТ® Форте, РИПАРТ® Лонг	объемом, мл: 1, 2, 3; объемом, мл: 1, 2, 3; объемом, мл: 1, 2, 3	ООО «ИНГАЛ», Россия	–
Эндопротез синовиальной жидкости			
НОЛТРЕКС	НОЛТРЕКС 2,5; НОЛТРЕКС 3,0; НОЛТРЕКС 5,0	ООО «НЦ “БИОФОРМ”», Россия	Материал-биополимер водосодержащий с ионами серебра, стерильный для лечения ОА всех крупных суставов «АРГИФОРМ» (БВИСА)
НОЛТРЕКСИН (NOLTREXSIN)	2,0 мл в шприце 2,5 мл в шприце	Bionoltra SA, Швейцария «БИОНОЛТРА» АО, Россия	–
РЕВИСК (REVISK)	Шприц наполненный стерильный 2,0 мл	«МКС-лаборатория», Россия	–
Эндопротез синовиальной жидкости вязкоэластичный			
РЕКАРТИЛ (RECARТИЛ)	Шприц объемом 2,0 мл преднаполненный с эндопротезом объемом 2,0 мл	ООО «СЛС», Россия	–
«РусВиск»	–	ООО «РусВиск», Россия	–

Всего зарегистрировано 35 брендов под 7 различными наименованиями, при этом к изделиям, содержащим ГК, относится 33 из них. У многих производителей представлены линейки моделей или вариантов исполнения. К сожалению, у большинства медицинских изделий при регистрации не указано наличие именно ГК как основного действующего агента.

При разработке препаратов ГК для внутрисуставных инъекций основными целями являются устойчивое и контролируемое высвобождение терапевтических доз лекарственного средства с учетом выбора носителя, молекулы лекарственного средства и суставной ткани-мишени. Оценка качества и физиологической целесообразности введения в сустав конкретного вязкоупругого препарата предполагает определение так называемой частоты перекреста – точки пересечения модуля вязкости G' и модуля упругости G'' (G'/G''), что отражает изменения вязкоупругих свойств СЖ при увеличении частоты нагрузки при переходе от ходьбы к бегу. СЖ здорового человека характеризуется G'/G'' в диапазоне частот нагрузки 0,5–2,5 Гц. В 2018 г. опубликованы данные двух независимых исследований по сравнению основных клинически значимых физико-химических характеристик доступных препаратов ГК для введения в суставы в России и США [15, 40]. Полученные в данных исследованиях частоты точек пересечения G'/G'' объединены в табл. 2.

Обращает на себя внимание, что физиологическому диапазону частот из большинства исследованных медицинских изделий соответствуют единицы, среди которых присутствуют и варианты отечественного производства Рипарт и Рипарт Лонг (ООО «ИНГАЛ», Россия).

Обеспечение необходимых биофизических качеств и длительность нахождения введенного вещества в полости сустава для вязкоупругих медицинских изделий на основе ГК достигается увеличением молекулярной массы полимера до уровня, близкого к показателям ГК СЖ здоровых суставов ≥ 3000 кДа (в идеале – около 5000–6000 кДа), что редко свойственно препаратам с линейной структурой. Из продуктов с линейной цепью в обсуждаемых работах Euflexxa имел самый близкий молекулярный вес к показателям здоровой СЖ (2400–3600 кДа) [40]. Для увеличения молекулярной массы ГК современные технологии используют различные варианты создания поперечных сшивок внутри полимерной цепи, стабилизации молекулы, добавление в состав различных веществ [11, 41]. Современные производители используют в качестве стабилизатора 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир (BDDE), который, несмотря на низкий класс химической опасности, не может считаться абсолютно безопасным для человеческого организма [11, 42]. Количество НЯ у препаратов ГК, стабилизованных BDDE, было значимо выше ($p = 0,027$) относительно препарата, стабилизированного карбоксиметилцеллюзой [43]. В исследовании токсичности BDDE в сравнении с диглицидиловым эфиром полиэтиленгликоля (PEGDE) *in vitro* клетки, обработанные BDDE, показали значительно более высокие уровни свободных кислородных ради-

● **Таблица 2.** Частоты пересечения модулей вязкости и упругости некоторых препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения

● **Table 2.** Table 2. Crossing frequencies of the viscosity and elasticity moduli of some hyaluronic acid drugs for intra-articular injection

Препарат	Частота перекреста (Гц)	Источник
Orthovisc®	0,16	M. Nicholls et al. [40]
Euflexxa®	0,1	
Supartz®	3,98	
Monovisc®	2,51	
Synvisc®	<0,01	
Synvisc-One®	<0,01	
Gel-One®	abs	
Hyalgan®	>10	
Гиларт	9,03	Г.М. Кавалерский и др. [15]
Остенил мини	3,4	
Дьюралан	abs	
Гиалурон Гексал	1,26	
Гиалган Фидия	15,9	
Синокром мини	9,4	
Ферматрон	3,96	
Рипарт	2,02	
Рипарт Лонг	1,2	

калов, утрату потенциала митохондриальной мембранны, более высокую экспрессию воспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β). В целом сделан вывод о потенциальной цитотоксичности BDDE [44].

В этом аспекте уже упоминавшийся в настоящем обзоре Рипарт выгодно отличается от аналогичных медицинских изделий тем, что для его стабилизации используется не химический, а физический метод термосшивки. Молекулярная масса ГК в препарате 3600 кДа, что также соответствует характеристикам здоровой СЖ. Выпуск 9 моделей данного медицинского изделия (концентрации ГК 1%, 1,5% и 2% в объемах по 2 и 3 мл, формы – простая, Форте и Лонг) позволяет введение ГК в мелкие, средние и крупные суставы⁴.

Таким образом, на протяжении многих лет внутрисуставный путь доставки лекарственных препаратов является важным направлением терапии ОА. Особым разделом данного направления можно считать локальное использование так называемых протезов СЖ, представляющих собой вязкоэластические субстанции, способствующие улучшению амортизационных свойств нативной внутрисуставной среды. Подавляющее большинство вязкоэластических добавок представлены производными ГК – естественного компонента СЖ, биологическая роль

⁴ Выбирая Рипарт. Режим доступа: <https://ripart.store/catalog>; Инструкция по применению. Режим доступа: <https://ripart.store/upload/block/e9e/e9ebe9bba706863ee35c275f4e2c5c5cf>.

которой заключается не только в поддержании реологических свойств СЖ, но также наличии противовоспалительного, антиноцицептивного и хондропротективного потенциалов. Максимально весь спектр позитивных биологических эффектов могут оказывать препараты, свойства которых приближаются к характеристикам ГК в здоровой СЖ. На сегодняшний день остается необходимость про-

ведения долгосрочных исследований сравнительной эффективности разрешенных к применению препаратов данной группы и определение их места в терапии ОА с различными вариантами течения.



Поступила / Received 23.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2021

Принята в печать / Accepted 21.05.2021

Список литературы

- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Salgado C., Jordan O., Allémann E. Osteoarthritis In Vitro Models: Applications and Implications in Development of Intra-Articular Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):60. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010060>.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11–2):48–52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_u_uchetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendacij/#ixzz6uBP5jI12.
- Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(19):18–25. Режим доступа: https://umedpru/articles/kompleksnaya_terapiya_khronicheskogo_bolevogo_sindroma_u_patientov_s_osteoartritom_kolennyykh_sustav.html.
- Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
- Toyoda E., Maehara M., Watanabe M., Sato M. Candidates for Intra-Articular Administration Therapeutics and Therapies of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3594. <https://doi.org/10.3390/ijms22073594>.
- Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Королькова А.И. Исследование ассортимента косметических средств, содержащих гиалуроновую кислоту, в аптечных организациях г. Белгорода. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2017;(12):98–111. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29810915>.
- Bowman S., Awad M.E., Hamrick M.W., Hunter M., Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018;7(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0180-3>.
- Загорулько Ю.Ю., Загорулько Е.Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):45–54. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54>.
- Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно? *Современная ревматология*. 2018;12(3):40–52. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-40-52>.
- Altman R.D., Manjoor A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.
- Вежхольский К. Распределение давления в суставном зазоре человека при наличии упругого хряща и зависимого от времени магнитного поля. *Российский журнал биомеханики*. 2003;7(1):26–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11730668>.
- Кавалерский Г.М., Кавалерский М.Г., Дугина Ю.Л., Рукин Я.А. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018;(1):18–22. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.1.18-22>.
- Haward S.J. Synovial fluid response to extensional flow: effects of dilution and intermolecular interactions *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092867>.
- Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине. *Вестник Башкирского университета*. 2012;17(3):1220–1241. Режим доступа: http://bulletin-bsu.com/arch/files/2012/3/04_Sigaeva.pdf.
- Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6:192. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>.
- Shendi D., Marzi J., Linthicum W., Rickards A.J., Dolivo D.M., Keller S. et al. Hyaluronic acid as a macromolecular crowding agent for production of cell-derived matrices. *Acta Biomater*. 2019;100:292–305. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.09.042>.
- Smith M.M., Cake M.A., Ghosh P., Schiavonato A., Read R.A., Little C.B. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronic acid therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1172–1178. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken219>.
- Madkhali A., Chernos M., Grecov D., Kwok E. Osteoarthritic synovial fluid rheology and correlations with protein concentration. *Biorheology*. 2016;53(3–4):111–122. <https://doi.org/10.3233/BIR-15078>.
- Madkhali A., Chernos M., Fakhraei S., Grecov D., Kwok E. Osteoarthritic synovial fluid and correlations with protein concentration. *Biorheology*. 2016;53(3–4):123–136. <https://doi.org/10.3233/BIR-15086>.
- Kumavat R., Kumar V., Malhotra R., Pandit H., Jones E., Ponchel F., Biswas S. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5574582. <https://doi.org/10.1155/2021/5574582>.
- Temple-Wong M.M., Ren S., Quach P., Hansen B.C., Chen A.C., Hasegawa A. et al. Hyaluronic concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:18. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0922-4>.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
- Maheu E., Bannuru R.R., Herrero-Beaufort G., Allali F., Bard H., Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):563–572. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.002>.
- Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semi Arthritis Rheum*. 2014;43(5):593–599. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.10.002>.
- He W.W., Kuang M.J., Zhao J., Sun L., Lu B., Wang Y. et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.087>.
- Orchard J.W. Is there a place for intra-articular corticosteroid injections in the treatment of knee osteoarthritis? *BMJ*. 2020;368:16923. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6923>.
- Kijowski R. Risks and Benefits of Intra-articular Corticosteroid Injection for Treatment of Osteoarthritis: What Radiologists and Patients Need to Know. *Radiology*. 2019;293(3):664–665. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192034>.
- Kompel A.J., Roemer F.W., Murakami A.M., Diaz L.E., Crema M.D., Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology*. 2019;293(3):656–663. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190341>.
- Medical Advisory Secretariat. Intra-articular viscosupplementation with hyaluronic acid to treat osteoarthritis of the knee: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(10):1–66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382385/>
- Altman R., Hackel J., Niazi F., Shaw P., Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):168–175. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009>.
- Стрекова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом.

- Современная ревматология. 2019;13(2):96–104. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>.
35. Altman R.D., Bedi A., Karlsson J., Sancheti P., Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2158–2165. <https://doi.org/10.1177/036354651609599>.
36. Аникин С.Г., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Алексеева Л.И. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология.* 2017;11(3):58–63. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-58-63>.
37. Васькова Н.В., Евстигнеева Л.П., Ившкова И.Г., Кузнецова Н.М., Ган Е.Ю., Лесняк О.М. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при гонартрозе в реальной клинической практике. *Остеопороз и остеопатии.* 2015;18(1):18–22. <https://doi.org/10.14341/osteob2015118-22>.
38. Shewale A.R., Barnes C.L., Fischbach L.A., Ounpraseuth S.T., Painter J.T., Martin B.C. Comparison of Low-, Moderate-, and High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Injections in Delaying Time to Knee Surgery. *J Arthroplasty.* 2017;32(10):2952–2957.e21. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.04.041>.
39. Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(2):239–248. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248>.
40. Nicholls M., Manjoo A., Shaw P., Niazi F., Rosen J. A Comparison Between Rheological Properties of Intra-articular Hyaluronic Acid Preparations and Reported Human Synovial Fluid. *Adv Ther.* 2018;35(4):523–530. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0688-y>.
41. Zheng Y., Yang J., Liang J., Xu X., Cui W., Deng L., Zhang H. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules.* 2019;20(11):4135–4142. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00964>.
42. Fidalgo J., Deglesne P.A., Arroyo R., Sepulveda L., Ranneva E., Deprez P. Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC-MS analysis. *Med Devices (Auckl).* 2018;11:367–376. <https://doi.org/10.2147/MDER.S166999>.
43. Ji G.Y., Oh C.H., Moon B.G., Yi S., Han I.B., Heo D.H. et al. Efficacy and Safety of Sodium Hyaluronate with 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether Compared to Sodium Carboxymethylcellulose in Preventing Adhesion Formation after Lumbar Discectomy. *Korean J Spine.* 2015;12(2):41–47. <https://doi.org/10.14245/kjs.2015.12.2.41>.
44. Jeong C.H., Kim D.H., Yune J.H., Kwon H.C., Shin D.M., Sohn H. et al. In vitro toxicity assessment of crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. *Toxicol In Vitro.* 2021;70:105034. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105034>.

References

1. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
2. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthritis.2019.04.008>.
3. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
4. Salgado C., Jordan O., Allermann E. Osteoarthritis In Vitro Models: Applications and Implications in Development of Intra-Articular Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):60. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010060>.
5. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMI. Medical Review.* 2019;(11–2):48–52. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy/#ixzz6uBP5jII2.
6. Filatova Ye.S., Turovskaya Ye.F., Alekseeva L.I. Complex therapy of chronic pain syndrome in patients with knee osteoarthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2018;(19):18–25. (In Russ.) Available at: https://umedpru/articles/kompleksnaya_terapiya_khronicheskogo_bolevogo_sindroma_u_patsientov_s_osteoartritom_kolennyykh_sustav.html.
7. Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigase-rvis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
8. Toyoda E., Maehara M., Watanabe M., Sato M. Candidates for Intra-Articular Administration Therapeutics and Therapies of Osteoarthritis *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3594. <https://doi.org/10.3390/ijms22073594>.
9. Belousova O.V., Belousov E.A., Korolkova A.I. Research of the range of cosmetics containing hyaluronic acid in pharmacy organizations of Belgorod. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya = Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2017;(12):98–111. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29810915>.
10. Bowman S., Awad M.E., Hamrick M.W., Hunter M., Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2018;7(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0180-3>.
11. Zagorulko Y.Y., Zagorulko E.Y. Features of hyaluronic acid solutions for intra-articular Introduction and Recent Trends in Their Development (Review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration.* 2020;9(2):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54>.
12. Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):40–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-40-52>.
13. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2015;16:321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.
14. Wierzcholski K. Pressure distribution in human joint gap for elastic cartilage and time depended magnetic field. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics.* 2003;7(1):26–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11730668>.
15. Kavalersky G.M., Kavalersky M.G., Dugina Yu.L., Rukin Ya.A. Comparative characteristics of rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid. *Kafedra travmatologii i ortopedii = Department of Traumatology and Orthopedics.* 2018;(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.1.18-22>.
16. Haward S.J. Synovial fluid response to extensional flow: effects of dilution and intermolecular interactions. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e92867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092867>.
17. Sigaeva N.N., Kolesov S.V., Nazarov P.V., Vildanova R.R. Chemical modification of hyaluronic acid and its application in medicine. *Vestnik Bashkirskogo universiteta = Bulletin of the Bashkir University.* 2012;17(3):1220–1241. (In Russ.) Available at: http://bulletin-bsu.com/arch/files/2012/3/04_Sigaeva.pdf.
18. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci.* 2019;6:192. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>.
19. Shendi D., Marzi J., Linthicum W., Rickards A.J., Dolivo D.M., Keller S. et al. Hyaluronic acid as a macromolecular crowding agent for production of cell-derived matrices. *Acta Biomater.* 2019;100:292–305. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.09.042>.
20. Smith M.M., Cake M.A., Ghosh P., Schiavonato A., Read R.A., Little C.B. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1172–1178. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken219>.
21. Madkhali A., Chernos M., Grecov D., Kwok E. Osteoarthritic synovial fluid rheology and correlations with protein concentration. *Biorheology.* 2016;53(3-4):111–122. <https://doi.org/10.3233/BIR-15078>.
22. Madkhali A., Chernos M., Fakhraei S., Grecov D., Kwok E. Osteoarthritic synovial fluid and correlations with protein concentration. *Biorheology.* 2016;53(3-4):123–136. <https://doi.org/10.3233/BIR-15086>.
23. Kumavat R., Kumar V., Malhotra R., Pandit H., Jones E., Ponchel F., Biswas S. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:5574582. <https://doi.org/10.1155/2021/5574582>.
24. Temple-Wong M.M., Ren S., Quach P., Hansen B.C., Chen A.C., Hasegawa A. et al. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:18. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0922-4>.
25. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
26. Maheu E., Bannuru R.R., Herrero-Beaumont G., Allali F., Bard H., Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):563–572. <https://doi.org/10.1016/j.semarthritis.2018.06.002>.

27. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semi Arthritis Rheum.* 2014;43(5):593–599. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.10.002>.
28. He W.W., Kuang M.J., Zhao J., Sun L., Lu B., Wang Y. et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;39:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.087>.
29. Orchard J.W. Is there a place for intra-articular corticosteroid injections in the treatment of knee osteoarthritis? *BMJ.* 2020;368:l6923. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6923>.
30. Kijowski R. Risks and Benefits of Intra-articular Corticosteroid Injection for Treatment of Osteoarthritis: What Radiologists and Patients Need to Know. *Radiology.* 2019;293(3):664–665. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192034>.
31. Kompel A.J., Roemer F.W., Murakami A.M., Diaz L.E., Crema M.D., Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology.* 2019;293(3):656–663. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190341>.
32. Medical Advisory Secretariat. Intra-articular viscosupplementation with hyaluronic acid to treat osteoarthritis of the knee: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2005;5(10):1–66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382385/>
33. Altman R., Hackel J., Niazi F., Shaw P., Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):168–175. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009>.
34. Strebkova E.A., Alekseeva L.I. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>.
35. Altman R.D., Bedi A., Karlsson J., Sancheti P., Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2158–2165. <https://doi.org/10.1177/0363546515609599>.
36. Anikin S.G., Kashevarova N.G., Korotkova T.A., Sharapova E.P., Alekseeva L.I. Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-58-63>.
37. Vaskova N.V., Evstigneeva L.P., Ivashova I.G., Kuznecova N.M., Gan E.Y., Lesnyak O.M. The use of hyaluronic acid in gonarthrosis in real clinical practice. *Osteoporoz i osteopatiia = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015;18(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2015118-22>.
38. Shewale A.R., Barnes C.L., Fischbach L.A., Ounpraseuth S.T., Painter J.T., Martin B.C. Comparison of Low-, Moderate-, and High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Injections in Delaying Time to Knee Surgery. *J Arthroplasty.* 2017;32(10):2952–2957.e21. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.04.041>.
39. Petukhov A.I., Kornilov N.N., Kulyaba T.A. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):239–248 (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248>.
40. Nicholls M., Manjoo A., Shaw P., Niazi F., Rosen J. A Comparison Between Rheological Properties of Intra-articular Hyaluronic Acid Preparations and Reported Human Synovial Fluid. *Adv Ther.* 2018;35(4):523–530. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0688-y>.
41. Zheng Y., Yang J., Liang J., Xu X., Cui W., Deng L., Zhang H. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules.* 2019;20(11):4135–4142. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00964>.
42. Fidalgo J., Deglesne P.A., Arroyo R., Sepúlveda L., Ranvea E., Deprez P. Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC-MS analysis. *Med Devices (Auckl).* 2018;11:367–376. <https://doi.org/10.2147/MDER.S166999>.
43. Ji G.Y., Oh C.H., Moon B.G., Yi S., Han I.B., Heo D.H. et al. Efficacy and Safety of Sodium Hyaluronate with 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether Compared to Sodium Carboxymethylcellulose in Preventing Adhesion Formation after Lumbar Discectomy. *Korean J Spine.* 2015;12(2):41–47. <https://doi.org/10.14245/kjs.2015.12.2.41>.
44. Jeong C.H., Kim D.H., Yune J.H., Kwon H.C., Shin D.M., Sohn H. et al. In vitro toxicity assessment of crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. *Toxicol In Vitro.* 2021;70:105034. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105034>.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., заместитель главного врача, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; L.Dolgova@dcb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, терапевт, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors

Irina G. Krasivina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; Assistant of the Department of Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; L.Dolgova@dcb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Therapist, Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; dolgov64942@yandex.ru

Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды

Е.С. Аронова[✉], ORCID: 0000-0002-1833-5357, eugpozd@mail.ru

Б.С. Белов, ORCID: 0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru

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

Резюме

В соответствии с полученными данными о патогенезе новой коронавирусной инфекции, некоторые противоревматические препараты рассматриваются в качестве терапевтических агентов для подавления гипервоспалительной реакции при тяжелом течении COVID-19. В обзоре представлены литературные данные об эффективности и безопасности отдельных базисных противовоспалительных и генетически инженерных биологических препаратов у пациентов с COVID-19. Гидроксихлорохин не показан для лечения инфекции SARS-CoV-2 любой степени тяжести в связи с отсутствием терапевтических преимуществ, вероятностью ухудшения прогноза у более тяжелых пациентов и развития нежелательных реакций, особенно при одновременном применении с азитромицином. Применение системных глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке, ведет к снижению смертности и улучшению прогноза заболевания. Однако оптимальное время назначения, доза и продолжительность приема ГК остаются предметом дальнейших исследований. Несмотря на обнадеживающие данные, окончательные выводы о целесообразности применения тоцилизумаба при COVID-19 делать пока рано, поскольку ни в одном рандомизированном клиническом исследовании не продемонстрировано явное преимущество препарата в плане уменьшения смертности. Применение анакиринры не снижает потребность в неинвазивной/инвазивной вентиляции легких или смертность пациентов с COVID-19. В качестве возможных вариантов лечения COVID-19 в настоящее время рассматриваются два препарата из группы ингибиторов фактора некроза опухоли-α – инфликсимаб и адалиумаб. Одобрено применение комбинации барicitиниба и ремдесивира для лечения больных COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке. Требуются новые РКИ для изучения эффективности других противоревматических препаратов при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, базисные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, тоцилизумаб, барicitиниб

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С. Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды. *Медицинский совет*. 2021;(10):134–139. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-134-139>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antirheumatic drugs and COVID-19: frustrations and hopes

Eugeniya S. Aronova[✉], ORCID: 0000-0002-1833-5357, eugpozd@mail.ru.

Boris S. Belov, ORCID: 0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru

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

Abstract

In accordance with current views on the pathogenesis of the new coronavirus infection, some antirheumatic drugs are considered as therapeutic agents for suppressing the hyperinflammatory response in severe COVID-19. The review presents literature data on the efficacy and safety of certain basic anti-inflammatory and genetically engineered drugs in patients with COVID-19. Hydroxychloroquine is not indicated for the treatment of SARS-CoV-2 infection of any severity due to the lack of therapeutic benefits, the likelihood of a worse prognosis in more severe patients and the development of adverse reactions, especially when used concomitantly with azithromycin. The use of systemic glucocorticoids (GC) in patients with COVID-19 who require oxygen support leads to a decrease in mortality and an improvement in the prognosis of the disease. However, the optimal time of administration, dose and duration of HA administration remain the subject of further research. Despite the encouraging data, it is too early to draw final conclusions about the feasibility of using tocilizumab in COVID-19, since no randomized clinical trials have demonstrated a clear advantage of the drug in terms of reducing mortality. The use of anakinra does not reduce the need for non-invasive / invasive lung ventilation or the mortality of patients with COVID-19. Two drugs from the group of tumor necrosis factor inhibitors – infliximab and adalimumab are currently being considered as possible treatment options for COVID-19. The use of a combination of baricitinib and remdesivir for the treatment of COVID-19 patients requiring oxygen support has been approved. New RCTs are needed to study the effectiveness of other anti-rheumatic drugs in COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, DMARDs, hydroxychloroquine, glucocorticoids, tocilizumab, baricitinib

For citation: Aronova Eu.S., Belov B.S. Antirheumatic drugs and COVID-19: frustrations and hopes. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-134-139>.

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

Кто ни на что не отваживается,
не может ни на что и надеяться.
Ф. Шиллер

ВВЕДЕНИЕ

Быстрое распространение вируса SARS-CoV-2 по всему миру в 2020 г. привело к возникновению беспрецедентной пандемии, оказавшей влияние не только на здравоохранение, но и на другие глобальные аспекты жизни человечества. COVID-19 является сложным заболеванием с гетерогенным фенотипом – от бессимптомного или легкого течения, протекающего без осложнений, до тяжелого состояния, приводящего к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти. На сегодняшний день известно, что в развитии тяжелой формы COVID-19 важную роль играют иммунные механизмы, что позволяет предполагать потенциальную эффективность иммуномодулирующих методов лечения. Среди всех медицинских специальностей именно в ревматологии накоплен колоссальный опыт применения иммуномодулирующих противовоспалительных препаратов. Эта информация представляется особенно актуальной, поскольку существующие противовирусные препараты не показали значительного увеличения благоприятных исходов при COVID-19 [1–3]. По состоянию на середину мая 2021 г. в библиографической системе PubMed имелось более 2 900 публикаций, освещающих аспекты применения разных иммуномодулирующих препаратов при новой коронавирусной инфекции, однако большая их часть носит описательный характер, а результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) представляются скучными и разрозненными. Таким образом, существует необходимость суммирования имеющихся данных, что, по всей вероятности, позволит оптимизировать существующие стратегии лечения COVID-19.

ГИДРОКСИХЛОРОХИН

На ранних этапах пандемии SARS-CoV-2 для лечения инфицированных пациентов широко использовался гидроксихлорохин (ГХ), применение которого было обусловлено его противовирусным и иммуномодулирующим действием [4]. Однако исходно многообещающие данные проспективных и ретроспективных исследований не были подтверждены в ходе РКИ. Так, результаты восьми РКИ у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 показали, что добавление ГХ к стандартной терапии не привело к улучшению прогноза [5–12]. Важно отметить, что по результатам исследования RECOVERY, по сравнению со стандартной терапией, присоединение ГХ увеличило риск таких исходов, как дыхательная недостаточность с необходимостью искусственной вентиляции легких и смерть. Кроме того, у пациентов, получав-

ших ГХ в составе комбинированной терапии преимущественно в сочетании с азитромицином, отмечалась более высокая частота нежелательных явлений по сравнению со стандартными схемами. Так, у пациентов с тяжелой формой COVID-19, получавших ГХ, зафиксировано удлинение интервала QT, повышение уровня печеночных ферментов и более высокий риск смерти в связи с кардиологическими осложнениями [9, 10]. Таким образом, ГХ не показан для лечения инфекции SARS-CoV-2 любой степени тяжести в связи с отсутствием терапевтических преимуществ, вероятностью ухудшения прогноза у более тяжелых пациентов и развития нежелательных реакций, особенно при одновременном применении с азитромицином.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Влияние глюкокортикоидов на течение и прогноз тяжелой формы COVID-19 было изучено в ходе 6 РКИ. В двух из них применяли дексаметазон [13, 14], в двух – метилпреднизолон (МП) [15, 16], в двух – гидрокортизон [17, 18]. Несмотря на определенную противоречивость результатов, получены данные, свидетельствующие о положительном эффекте дексаметазона и МП на показатели летальности в определенных подгруппах [13]. Исследование CoDEX24, в котором дексаметазон вводили внутривенно 299 пациентам в условиях отделения интенсивной терапии, показало, что препарат приводит к увеличению количества дней без искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОР 2,26, 95% ДИ 0,2–4,38) и более низкому среднему значению шкалы оценки органной недостаточности через 7 дней (ОР 1,16, 95% ДИ –1,94 –0,38) по сравнению со стандартным лечением [19]. Смертность от любых причин составила 53% в группе пациентов, получавших дексаметазон, и 61,5% – в группе стандартной терапии.

В то же время в двойном слепом РКИ MetCOVID присоединение МП к стандартной терапии снизило 28-дневную смертность только у пациентов в возрасте 60 лет и старше, но общего снижения 28-дневной летальности не наблюдали [15]. На основании полученных данных дексаметазон был включен в большинство рекомендаций по лечению пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, и больных пневмонией легкой и средней степени тяжести, нуждающихся в кислородной поддержке. Исследования эффективности ГК в группах пациентов, нуждающихся в различной скорости подачи кислорода, не проводились. Между тем подобная дифференциация может иметь важное значение, поскольку патофизиологические нарушения в указанных группах могут различаться.

Таким образом, применение системных ГК у пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке, ведет к снижению смертности и улучшению прогноза заболевания. Однако оптимальное время назначения, доза и продолжительность приема ГК остаются предметом дальнейших исследований.

ТОЦИЛИЗУМАБ

Тоцилизумаб (ТЦ3) – моноклональное антитело к интерлейкину-6 (ИЛ-6), рассматривается как перспективный препарат для лечения состояния гипервоспаления, возникающего в ходе тяжелого течения COVID-19. К настоящему моменту в мире завершено 9 РКИ с применением ТЦ3 и продолжается набор в 17 исследований.

В нескольких наблюдательных исследованиях было высказано предположение об уменьшении смертности у больных с тяжелым течением COVID-19 [20–22], но эти данные не были подтверждены в РКИ. Первой доступной информацией были предварительные результаты РКИ для лечения ТЦ3 тяжелой формы COVID-19 (COVACTA). В этом исследовании присоединение ТЦ3 не привело ни к улучшению клинического статуса на 7-й день, ни к уменьшению смертности на 4-й неделе. В ходе международного РКИ EMPACTA в группе получавшей ТЦ3 отмечено значимое снижение риска перевода больных на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо (ОР 0,56, 95% ДИ 0,33–0,97), однако показатели летальности между группами через 28 дней существенно не отличались [23].

На сегодняшний день еще в трех РКИ, прошедших экспертуру оценку, не показано преимуществ ТЦ3 в отношении 28-дневной смертности или клинического улучшения у пациентов с COVID-19 [24–26]. Каждое из этих исследований имело небольшие размеры выборки и методологические различия. Два из них [25, 26] включали пациентов в т. ч. с легкой степенью тяжести заболевания, причем некоторые из них не нуждались в кислородной поддержке. Этим может объясняться низкий уровень смертности к 28-му дню – 4,9% и 2,4% соответственно. В третье исследование CORIMUNO-19 [24] были включены пациенты, которым требовалась кислородная поддержка в объеме как минимум 3 л/мин. Показано 33%-ное уменьшение частоты инвазивной/неинвазивной вентиляции легких или летального исхода в группе ТЦ3 на 14-й день, однако показатели летальности на 28-й день значимо не отличались от группы контроля, получавшей стандартную терапию. Напротив, исследование REMAP-CAP, куда включались пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии в течение двух дней, было преждевременно остановлено, поскольку было получено достаточное количество положительных результатов, позволяющих судить об увеличении выживаемости на фоне применения ТЦ3 [27, 28].

Интересно, что переносимость ТЦ3 была удовлетворительной во всех перечисленных исследованиях. Более того, в некоторых из них было показано снижение часто-

ты серьезных инфекций в группе ТЦ3 по сравнению с плацебо или группой стандартной терапии.

Таким образом, несмотря на обнадеживающие данные, окончательные выводы о целесообразности применения ТЦ3 при COVID-19 делать преждевременно. Важно отметить, что ни в одном РКИ не продемонстрировано явное преимущество ТЦ3 в плане уменьшения смертности. Примечательно, что подавляющее большинство пациентов, включенных в РКИ, в котором действительно был достигнут порог эффективности, получали терапию ГК, что определяет необходимость изучения потенциальной роли комбинации ТЦ3 + ГК. Остаются неизученными альтернативные стратегии дозирования, несмотря на то что ранее не сообщалось о наличии явных различий между пациентами, получавшими одну или несколько доз ТЦ3 [23]. Также предстоит определить наиболее значимую контрольную точку для РКИ (например, улучшение клинического статуса, необходимость искусственной вентиляции легких, смертность и пр.). Наконец, нельзя полностью исключить, что ингибиование ИЛ-6 не оказывает значимого влияния на клиническую эволюцию COVID-19. Множественность и избыточность каскадных воспалительных путей, инициируемых SARS-CoV-2 [29], и отсутствие различий в исходах у пациентов с разными уровнями ИЛ-6 [30] указывают на существование механизмов, выходящих за рамки действия ТЦ3. Необходимо проведение новых РКИ для определения профиля пациента и четких показаний к применению ТЦ3 у больных COVID-19.

АНАКИНРА

Предполагается, что, помимо ИЛ-6, важную роль в патогенезе воспаления при COVID-19 играет также ИЛ-1. На этом основании были предприняты попытки лечения тяжелых и критических больных COVID-19 с помощью анакинры, рекомбинантного антагониста человеческого рецептора ИЛ-1. При анализе нерандомизированных когортных исследований с участием 184 больных было показано, что смертность пациентов, получавших анакинру, была значительно ниже, чем в контрольной группе (95% ДИ 0,14–0,48, $p < 0,0001$) [31]. Более того, при лечении анакинрой риск потребности в ИВЛ был значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы (95% ДИ 0,250, $p = 0,002$). Однако данные РКИ не подтвердили ранее полученные оптимистичные результаты. Единственное доступное в настоящее время РКИ, освещающее перспективы применения анакинры при COVID-19, было проведено в рамках уже упомянутого CORIMUNO-19. Исследование было прекращено досрочно по рекомендации комитета по безопасности и мониторингу данных в связи с отсутствием положительного эффекта. Авторы пришли к выводу, что применение анакинры не снижает потребность в неинвазивной/инвазивной вентиляции легких или смертность пациентов с COVID-19. В настоящее время в мире выполняется около десяти РКИ, посвященных исследованию эффектов анакинры при COVID-19.

БАРИЦИТИНИБ

В феврале 2020 г. была опубликована статья, авторы которой предположили, что барицитиниб (БАРИ) – ингибитор JAK1/2, может положительно влиять на воспалительную реакцию, вызванную COVID-19-ассоциированной гиперцитокинемией [32]. Кроме того, БАРИ был идентифицирован как ингибитор AP2-ассоциированной протеинкиназы 1 (AAK1) – фермента, регулирующего клатрин-опосредованный эндоцитоз коронавируса и других вирусов [33]. Таким образом, БАРИ может оказывать прямое противовирусное действие, предотвращая проникновение вируса в клетки-мишени. Результаты нескольких проспективных и ретроспективных когортных исследований показали, что сочетание БАРИ со стандартной терапией, а также назначение его в комбинации с МП или ГХ приводило к лучшим результатам, чем в группе контроля [34–36]. В декабре 2020 г. были опубликованы данные исследования ACTT-2 – первого многоцентрового двойного слепого РКИ, посвященного применению БАРИ у пациентов с COVID-19 [37]. 1 033 пациента были случайным образом распределены в группы, которые получали БАРИ плюс ремдесивир или плацебо плюс ремдесивир. Показано, что пациенты первой группы выздоровели в среднем на 1 день быстрее (ОР 1,16, 95% ДИ 1,01–1,32). Наилучший эффект был отмечен у пациентов, получавших на момент включения в исследование высокопоточную оксигенацию или неинвазивную вентиляцию легких. Кроме того, 28-дневная смертность у пациентов, получавших дополнительный кислород, составила 7,5% в группе получавшей БАРИ и 12,9% в группе получавшей плацебо (ОР 0,55, 95% ДИ 0,22–1,38). На основании указанных данных Американская комиссия по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) выдала разрешение на экстренное применение БАРИ в сочетании с ремдесивиром для лечения предполагаемого или лабораторно подтвержденного COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте двух лет и старше, требующих дополнительной оксигенации, ИВЛ или экстракорпоральной мембранный оксигенации¹. Рабочая группа Европейской антиревматической лиги также приняла во внимание единодушие исследователей, подкрепленное данными РКИ, и рекомендовала комбинацию БАРИ и ремдесивира для лечения больных COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке [38].

ИНГИБИТОРЫ ФНО- α

Одной из новых мишеней лекарственного воздействия может стать фактор некроза опухоли α (ФНО- α), имеющий важное значение в развитии системного воспалительного ответа. В качестве возможных вариантов лечения в настоящее время рассматриваются два препарата из группы иФНО α – инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб (АДА). В исследовании CATALYST (ISRCTN40580903)

принимают участие взрослые пациенты, госпитализированные с клинической картиной коронавирусной инфекции, верифицированной с помощью полимеразной цепной реакции и протекающей с поражением легких (по данным компьютерной томографии) и высокими лабораторными маркерами воспаления (СРБ > 40 мг/л) [39]. Публикация предварительных результатов ожидается в течение нескольких месяцев. Другое исследование эффективности ИНФ в настоящий момент находится на стадии включения пациентов (NCT04425538)². Изучаемую группу составляют пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, нуждающиеся в оксигенации. Исследование ACTIV-1 (NCT04593940) проходит стадию регистрации и будет посвящено сравнению нескольких схем лечения, в т. ч. комбинации ремдесивир + ИНФ³. Исследование АДА находится в стадии предварительной регистрации (ISRCTN33260034) [40]. Для быстрого достижения терапевтических концентраций в протоколе использованы две нагрузочные дозы (80 и 160 мг).

КОЛХИЦИН

Колхицин обладает мощным противовоспалительным действием за счет ингибирования инфламмасомы NLRP3, тем самым подавляя высвобождение ИЛ-1 β , ИЛ-18 и в дальнейшем ИЛ-6 [41]. Инфламмасома NLRP3, по-видимому, играет важную роль в воспалительном процессе при COVID-19 [42]. В настоящее время активно изучается возможность применения колхицина при COVID-19. Первые результаты одного наблюдательного исследования [43] и трех РКИ [41, 44] демонстрируют его потенциальную пользу. Так, в открытом РКИ с участием 105 пациентов, госпитализированных с COVID-19, ухудшение, оцениваемое по шкале ВОЗ, встречалось реже у пациентов, получавших колхицин, по сравнению с теми, кому проводилась стандартная терапия (1,8% и 14,0% соответственно, ОШ 0,11, 95% ДИ 0,01–0,96) [44]. Разница в пиковых концентрациях высокочувствительного тропонина (первичная конечная точка) была одинаковой между группами.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования колхицина COLCORONA у 4 488 госпитализированных пациентов с COVID-19 были опубликованы в январе 2021 г. в виде препринта⁴. Авторы отметили снижение риска госпитализации или смерти у пациентов, получавших колхицин (0,5 мг два раза в день в течение 3 дней и в дальнейшем один раз в день в течение 30 дней), которое, однако, не было статистически значимым (4,7% в группе колхицина и 5,8% в группе плацебо, ОР 0,79, 95% ДИ 0,61–1,03). Общая смертность в этой амбулаторной когорте была очень низкой (0,2% в группе колхицина и 0,4% в группе плацебо, ОР 0,56, 95% ДИ 0,19–1,66). В целом потенциальное преимущество колхицина в отношении COVID-19 остается неясным.

² A Phase 2 Trial of Infliximab in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425538?term=infliximab&cond= covid&draw=2&rank=1>.

³ Immune Modulators for Treating COVID-19 (ACTIV-1 IM). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593940>.

⁴ Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/01/27/2021.01.26.21250494.full.pdf>.

¹ Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. Available at: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

В качестве возможных терапевтических агентов рассматриваются другие противоревматические препараты, такие как лефлуномид, сарилумаб, канакинумаб и циклоспорин, однако имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы. Для оценки дальнейших перспектив необходимо проведение РКИ, которые позволят вынести обоснованное суждение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пандемия COVID-19 обострила необходимость создания и внедрения в практику экономически эффективных стратегий лечения пациентов, наиболее под-

верженных риску развития гипервоспаления и связанных с ним тяжелых исходов. В настоящее время, учитывая сложный патогенез новой коронавирусной инфекции, нет оснований полагать, что существует универсальный противоревматический препарат для лечения COVID-19. Гетерогенность фенотипов новой коронавирусной инфекции приводит к необходимости стратификации пациентов на основании клинических признаков и данных инструментального обследования, а также служит обоснованием для дифференцированного подхода к выбору терапии. Необходимы новые РКИ, по результатам которых могут быть созданы рекомендации по эффективному лечению COVID-19.

Поступила / Received 26.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2021

Принята в печать / Accepted 28.05.2021



Список литературы / References

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
2. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
3. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyaamoorthy V., Abdool Karim Q., et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim who solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384:497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
4. Devaux C.A., Rolain J.-M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
5. Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M., Tebe C., Peñaflor J., Tobias A., et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild coronavirus disease 2019: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa100. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa100>.
6. Skipper C.P., Pastick K.A., Engen N.W., Bangdiwala A.S., Abassi M., Lofgren S.M., et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):623–631. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>.
7. Abd-Elsalam S., Esmail E.S., Khalaf M., Abdo E.F., Medhat M.A., Abd El, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1635–1639. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0873>.
8. Lyngbakken M.N., Berdal J.E., Eskesen A., Kvale D., Olsen I.C., Rangberg A., et al. Norwegian coronavirus disease 2019 (NO COVID-19) pragmatic open label study to assess early use of hydroxychloroquine sulphate in moderately severe hospitalised patients with coronavirus disease 2019: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):485. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04420-0>.
9. Horby P., Mafham M., Linsell L., Bell J.L., Staplin N., Emberson J.R., et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2030–2040. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>.
10. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G., Azevedo L.C.P., Veiga V.C., Avezum A., et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2041–2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>.
11. Huang H.D., Jneid H., Aziz M., Ravi V., Sharma P.S., Larsen T., et al. Safety and effectiveness of hydroxychloroquine and azithromycin combination therapy for treatment of hospitalized patients with COVID-19: a Propensity-Matched study. *Cardiol Ther.* 2020;9:523–534. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00201-7>.
12. Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W., et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>.
13. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2021;384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
14. Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., Berwanger O., Rosa R.G., Veiga V.C., et al. Effect of dexamethasone on days alive and Ventilator-Free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
15. Jeronimo C.M.P., Farias M.E.L., Val F.F.A., Sampaio V.S., Alexandre M.A.A., Melo G.C., et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e373–e381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>.
16. Edalatifarid M., Akhtari M., Salehi M., Naderi Z., Jamshidi A., Mostafaei S., et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2020;56:2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>.
17. Angus D.C., Berry S., Lewis R.J., Al-Beidh F., Arabi Y., van Bentum-Puijk W., et al. The REMAP-CAP (randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) study. Rationale and design. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879–891. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202003-1925D>.
18. Dequin P.F., Heming N., Meziani F., Plantefève G., Voiriot G., Badié J., et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomised clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1298–1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>.
19. Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., Berwanger O., Rosa R.G., Veiga V.C., et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
20. Biran N., Ip A., Ahn J., Go R.C., Wang S., Mathura S., et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e603–e612. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0).
21. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., Golob J.L., Gandhi T.N., Wang L., et al. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa954. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>.
22. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., Milic J., Tonelli R., Menozzi M., et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
23. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D., et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384:20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
24. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P., et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32–40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
25. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S., et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2333–2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>.
26. Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., Savoldi L., et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24–31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>.

27. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.M., Nichol A.D. Arabi Y.M. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.
28. Gupta S., Wang W., Hayek S.S., Chan L., Mathews K.S., Melamed M.L. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):41–51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.
29. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.
30. Stone J.H., Frigault MJ., Serling-Boyd NJ., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2333–2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>.
31. Pasin L., Cavalli G., Navalesi P., Sella N., Landoni G., Yavorovskiy A.G. et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2021;86:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.016>.
32. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395:e50–e51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4).
33. Stebbing J., Phelan A., Griffin I., Tucker C., Oechsle O., Smith D. et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:400–402. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
34. Titanji B.K., Farley M.M., Mehta A., Connor-Schuler R., Moanna A., Cribbs S.K. et al. Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1247–1250. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa879>.
35. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Natale M.E.D., Lotti P. et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020;81(4):647–679. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.052>.
36. Rodriguez-Garcia J.L., Sanchez-Nievas G., Arevalo-Serrano J., Garcia-Gomez C., Jimenez-Vizcute J.M., Martinez-Alfar E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):399–407. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa587>.
37. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V. et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalised adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>.
38. Alunno A., Najm A., Machado P.M., Bertheussen H., Burmester G.R., Carubbi F. et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2021. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219724>.
39. D'Silva K.M., Serling-Boyd N., Wallwork R., Hsu T., Fu X., Gravallese E.M. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US “hot spot”. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1156–1162. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217888>.
40. Mahase E. Covid-19: Anti-TNF drug adalimumab to be trialled for patients in the community. *BMJ.* 2020;371:m3847. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3847>.
41. Scarsi M., Piantoni S., Colombo E., Airò P., Richini D., Miclini M. et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1286–1289. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217712>.
42. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinobe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroporin 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front. Microbiol.* 2019;10:50. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>.
43. Brunetti L., Diawara O., Tsai A., Firestein B.L., Nahass R.G., Poiani G., Schlesinger N. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(9):2961. <https://doi.org/10.3390/jcm9092961>.
44. Deftereos S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalianos P. et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>.

Информация об авторах:

Аронова Евгения Сергеевна, 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; eugpozd@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; belovbor@yandex.ru

Information about the authors:

Eugeniya S. Aronova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; eugpozd@mail.ru

Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru

Ревматоидный артрит в менопаузе: вопросов больше, чем ответов

А.З. Хашукоева¹✉, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru

А.В. Наумов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6253-621X, nanton78@gmail.com

А.Д. Мешков², alexeymeshkov@mail.ru

О.В. Рассокхина¹, olesya.babariko@bk.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени 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

Статья посвящена актуальной проблеме – ревматоидному артриту (РА), симптомы которого манифестируют у женщин в период перименопаузы. Как свидетельствуют литературные данные, зачастую именно в период угнетения репродуктивной функции у женщин заболевание впервые проявляет себя. РА существенно влияет на прогноз ожидаемой продолжительности жизни женщины и ее качество. Клинические и патогенетические взаимосвязи аутоиммунных заболеваний (одним из которых является РА) и особенностей менопаузы изучены недостаточно и нуждаются в исследовании. В основном работы, посвященные проблеме, представляют собой эпидемиологические исследования и изучение взаимосвязей уровней половых гормонов и медиаторов воспаления, специфичных для РА.

Представленный литературный обзор об особенностях дебюта и течения заболевания у женщин в менопаузе посвящен физиологическим предпосылкам и механизмам развития РА у женщин в период менопаузы. Наиболее принятами в литературе объяснениями, характеризующими взаимосвязь изменений при менопаузе и РА, являются доводы о протективном действии эстрогенов на клетки костно-мышечной системы и возможностях эстрогенов влиять на интенсивность инфламейджинга (системного воспаления низкой интенсивности, связанного с возрастом). В случае развития РА в пожилом возрасте выявляются более высокие показатели ИЛ-6 и более низкие – ФНО- α . Этот факт дает основание для выбора базисной терапии в пользу гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 – тоцилизумаба.

Обзор может быть интересен как практикующим ревматологам, неврологам, так и гинекологам и врачам общей практики.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, менопауза, перименопауза, тоцилизумаб, остеопороз, остеопения, системное воспаление, эстрогены, заместительная гормональная терапия

Для цитирования: Хашукоева А.З., Наумов А.В., Мешков А.Д., Рассокхина О.В. Ревматоидный артрит в менопаузе: вопросов больше, чем ответов. *Медицинский совет*. 2021;(10):140–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-140-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rheumatoid arthritis of menopause: there are more questions than answers

Asiyat Z. Khashukoeva¹✉, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru

Anton V. Naumov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6253-621X, nanton78@gmail.com

Aleksey D. Meshkov², alexeymeshkov@mail.ru

Olesya V. Rassokhina¹, olesya.babariko@bk.ru

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

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

Abstract

The article is devoted to an urgent issue – rheumatoid arthritis (RA). The symptoms of arthritis appear in women during menopause. Literature data show that it is often during period of poor reproductive function that the disease first manifests itself in women. RA significantly affects the prognosis of women's life expectancy and quality. The clinical and pathogenetic relationships between autoimmune diseases (one of which is RA) and the features of menopause remain poorly understood and require research. Basically, papers devoted to the problem present epidemiological studies and the study of the relationships between sex hormones levels and inflammatory mediators that are specific to RA.

A literature review on the features of the onset and course of rheumatoid arthritis in menopausal women is presented. The most accepted in the literature explanations characterizing the relationship between changes during menopause and RA are arguments about the protective effect of estrogens on the cells of the musculoskeletal system and the ability of estrogens to influence the intensity of inflammation (systemic inflammation of low intensity associated with age). In the case of the development of rheumatoid arthritis in old age, higher levels of IL-6 and lower TNF α are revealed. This fact gives rise to the choice of basic therapy in favor of a humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 receptor – tocilizumab.

The review may be of interest to both practising rheumatologists, neurologists, and gynecologists and general practitioners.

Keywords: rheumatoid arthritis, menopause, perimenopause, tocilizumab, osteoporosis, osteopenia, systemic inflammation, estrogens, hormone replacement therapy

For citation: Khashukoeva A.Z., Naumov A.V., Meshkov A.D., Rassokhina O.V. Rheumatoid arthritis of menopause: there are more questions than answers. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):140–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-140-146>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Менопауза – критический период в жизни женщины, определяющий течение старения, функциональный и физический статусы в последующие годы жизни. Патологические особенности перименопаузального периода могут негативно сказаться на продолжительности и качестве жизни женщины. Особую роль в преодолении перименопаузального периода играют накопленные факторы риска и генетические особенности женского организма. Очевидно, что именно в этот временной промежуток резко увеличивается риск развития целого ряда заболеваний. Многочисленные исследования последних лет позволили установить достоверное увеличение кардиометаболических рисков, рисков патологии костно-мышечной системы и целого спектра гинекологических заболеваний у женщин в период менопаузы.

Однако в значительно меньшей степени обсуждаются клинические и патогенетические взаимосвязи аутоиммунных заболеваний и особенностей менопаузы. В частности ревматоидный артрит (РА), являющийся одним из самых частых системных заболеваний соединительной ткани, нередко дебютирует именно в период перименопаузы, что существенно влияет на прогноз ожидаемой продолжительности жизни и ее качество. В доступной литературе крайне ограничено освещены вопросы взаимовлияния РА и менопаузы. В основном представлены исследования по эпидемиологии и взаимосвязям уровней половых гормонов и медиаторов воспаления, специфичных для РА. Наиболее принятыми в литературе объяснениями, характеризующими взаимосвязь изменений при менопаузе и РА, являются идеи о протективном действии эстрогенов на клетки костно-мышечной системы и возможностях эстрогенов влиять на интенсивность инфламмейджинга (системного воспаления низкой интенсивности, связанного с возрастом). Однако этого, очевидно, мало для планирования персонализированной терапии РА у женщин в менопаузе, и требуется проведение дополнительных многоплановых исследований данной проблематики с целью улучшения понимания патогенетических взаимосвязей и клинических особенностей РА у женщин в период менопаузы.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

РА – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, поражающее соединительную ткань, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжи-

тельности жизни пациентов [1]. Развитие необратимых изменений в опорно-двигательном аппарате приводит к ухудшению качества жизни пациентов, что проявляется в изменении привычного образа жизни, взаимоотношений в семье, рабочем коллективе [2].

РА поражает около 1% населения, при этом соотношение женщин и мужчин составляет приблизительно 6 : 1 среди молодых пациентов [3] и приближается к 1 : 1 с увеличением возраста [4]. Дебют болезни наблюдается существенно позже, чем у пациентов с системной красной волчанкой или анкилозирующим спондилитом и чаще всего происходит у женщин в период перименопаузы [5]. Интересным является тот факт, что дебют РА у женщин констатируется в более поздний период по сравнению с мужчинами [6]. Пик заболеваемости РА у женщин совпадает с перименопаузальным периодом, что предполагает связь между дефицитом эстрогена и развитием РА. При РА острые, угрожающие жизни внесуставные проявления встречаются редко, однако продолжительность жизни у пациентов с РА меньше по сравнению с общей популяцией за счет ассоциированных сердечно-сосудистых, инфекционных и гематологических заболеваний, поражений почек [5].

Патогенез развития РА связан с цитруллинированием белков, т. е. с заменой нормальной аминокислоты аргинина на атипичную – цитруллин – под воздействием фермента пептидил-аргинин-дезаминазы, который вырабатывается в ответ на курение, гипоксию, инфекцию полости рта. Иммунный ответ, вырабатываемый на цитруллинированные белки, проявляется синтезом антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ). Активированные клетки начинают вырабатывать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, активация выработки Т-хелперов 1-го и 17-го типа (Th1, Th17), которые в свою очередь приводят к выработке ИЛ-2, ФНО- α , ИФН, ИЛ-17, ИЛ-21, и происходит активация В-лимфоцитов. В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, начинают продуцировать аутоантитела, одновременно с этим происходит активация тучных клеток, которые секретируют медиаторы воспаления (гепарин, серотонин и др.). В результате эти механизмы приводят к экссудативно-пролиферативному воспалению синовиальной оболочки сустава (синовиту) с образованием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани – паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, разрушающие хрящ, одновременно с этим на фоне гиперпродукции провоспалительных цитокинов происходит активация остеокластов, что ведет к деструкции костной ткани с образованием эрозий [7].

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ МЕНОПАУЗЫ ИЗМЕНЕНИЙ

К настоящему времени установлены особенности патологического иммунного ответа у женщин, заключающиеся в интенсификации процесса образования антител, синтеза интерферона γ , ИЛ-1 и ИЛ-10, ФНО- α (бифазной регуляции) и клеточно-опосредованного ответа на иммуннизацию, нарушении В-клеточного репертуара, изменение соотношения иммунокомпетентных клеток CD4+/CD8+, более высоком уровне иммуноглобулина M, некорректном Th1-/Th2-зависимом синтезе цитокинов вследствие высокой концентрации кортикоидных гормонов (кортикостерона, кортизола) [8].

Особенности влияния эстрогенов на аутоиммунный воспалительный процесс были продемонстрированы при изучении беременных женщин с РА. У 75% женщин с РА активность заболевания снижается во время беременности при высоком уровне женских половых гормонов [9–12]. Напротив, после родов болезнь часто обостряется [10].

Ряд эпидемиологических исследований определил раннюю менопаузу независимым предиктором развития РА, в структуре которого чаще отмечается серонегативный. Кроме того, установлено, что раннее менархе снижает риск развития РА [13].

В одном исследовании 96 небеременных женщин с РА были разделены на три группы: в репродуктивном возрасте (18–45 лет), предменопаузе (46–53 года) и постменопаузе (54–70 лет). Изучались концентрации 17 β -эстрадиола (17 β -E2), интерлейкина-1 β (IL-1 β) и антициклического цитруллированного пептида с помощью иммunoсорбентного анализа ферментов. В результате было выявлено, что дефицит 17 β -E2 привел к увеличению цитокина IL-1 β [14]. IL-1 β является одним из наиболее критических провоспалительных цитокинов, связанных с патогенезом РА. В целом ряд исследований показывает, что более низкий уровень эстрогена связан с прогрессированием РА. Однако ряд других исследователей предполагает, что дебют РА в перименопаузе является случайнym временным совпадением [15].

Следует признать, что на сегодняшний день недостаточно изучен вопрос о влиянии на иммунную систему дефицита эстрогенов, поэтому и высказаться однозначно о роли менопаузы в развитии аутоиммунных заболеваний не представляется возможным [16]. Вероятно, генетически детерминированный аутоиммунный процесс при наступлении менопаузы и соответствующего возраста может играть роль в дебюте РА. Результаты исследований показали, что дебют РА в более старшем возрасте приводит к прогрессированию тяжести заболевания, измеряемой оценкой активности заболевания DAS-28 (Disease Activity Score – индекс активности заболевания), рентгенографическим прогрессированием и оценкой HAQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья) [17]. Более того, установлено, что более поздний дебют РА у женщин в менопаузе достоверно повышает частоту инвалидизации пациенток данной категории [18].

У пациенток с РА и менопаузой высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражения почек, остеопороза, инфекционных и гематологических осложнений, существенно влияющих на риск смерти [19]. Именно риски данных заболеваний определяют высокий интерес к изучению клинической и патогенетической взаимосвязи РА и менопаузы. Можно предположить, что заместительная гормональная терапия могла бы существенно повлиять на снижение тяжести самого РА и ассоциированных с ним соматических заболеваний. К сожалению, ряд критических обзоров, опубликованных по данной проблеме, не находят достоверных подтверждений указанному предположению [20]. Напротив, в одном из крупных исследований сообщено о негативном влиянии заместительной гормональной терапии на риск дебюта РА [21]. Несмотря на то что пока не получено достоверных сведений о позитивном влиянии заместительной гормональной терапии на течение РА, существует устойчивое мнение, что применение этого лечения при данном заболевании вполне оправдано. Указывается, что заместительная гормональная терапия при РА не только предотвращает снижение минеральной плотности костей, но и улучшает трофику мышц, связочного аппарата, деятельность центральной нервной системы, что приводит к повышению скорости психомоторных реакций, нормализации центральной интеграции поступающих извне сенсорных импульсов (улучшается координация движений, снижается риск падений) и нормализации общего самочувствия пациенток [22].

Более того, у женщин, помимо РА, следует учитывать ряд дополнительных факторов риска, определяющих вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, инфекционных и иных заболеваний с высоким уровнем смертности [23]. К серьезным факторам риска следует отнести курение, злоупотребление алкоголем, избыточную массу тела, гиподинамию, а их устранение, очевидно, может снизить риск развития и тяжесть ассоциированных с РА соматических заболеваний. Доказано, что риск развития РА у пациенток с избыточной массой тела существенно выше, чем у пациенток с нормальной массой тела, поскольку ожирение – это дополнительный субстрат для синтеза провоспалительных цитокинов. Так, у пациенток с индексом массы тела более 30 кг/м², не страдавших хроническими заболеваниями, зафиксированы высокие концентрации маркеров воспаления уже на предклинической стадии, уровень лейкоцитов увеличен на 15%, С-реактивного белка – на 60%, амилоида А – на 36%, ИЛ-6 – на 46%, ФНО- α – на 28%, скорость оседания эритроцитов – на 20% [24].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Хорошо известно, что терапия РА заключается в рациональном подборе базисной терапии. Многие годы обсуждалось назначение метотрексата и глюокортикостероидов. С бурным развитием фармацевтических возможностей генно-инженерной терапии в последние десятилетия стали

доступны моноклональные антитела, таргетно подавляющие цитокины, участвующие в воспалении. Моноклональные антитела против ФНО- α были первыми революционными средствами в терапии РА, снижающими число обострений, и позволили добиваться стойких ремиссий у пациентов.

В случае развития РА в пожилом возрасте выявляются более высокие показатели ИЛ-6 и более низкие – ФНО- α [25]. Этот факт дает основание к выбору базисной терапии в пользу гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 – тоцилизумаба. Гиперпродукция ИЛ-6 рассматривается как доказанный компонент иммунопатогенеза обширного круга заболеваний, поэтому стоит предположить, что его использование при РА у женщин в менопаузе позволит снизить риск и тяжесть ассоциированных соматических заболеваний, что в перспективе может существенно улучшить прогноз у данной категории пациенток.

Регулирующие эффекты ИЛ-6 связаны с нейроэндокринной системой (циркадные ритмы, когнитивные и эмоциональные нарушения, депрессия, боль, бессонница, усталость), эмбриогенезом, миогенезом, регенерацией клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (барьерная функция эпителиальных клеток), сосудистого эндотелия, транспорта железа (анемия хронического воспаления), метаболизма глюкозы и липидов и др. Гиперпродукция ИЛ-6 играет роль в онкогенезе, метастазировании, раковой кахексии, резистентности к противоопухолевой терапии.

Плейотропные биологические эффекты ИЛ-6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ-6-рецепторы и нисходящие сигнальные молекулы [26].

При различных клинических субтипах РА тоцилизумаб (в комбинации с метотрексатом) в виде парентеральных или подкожных инъекций не уступает по эффективности другим биологическим препаратам, а его применение позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО- α [27]. К достоинствам тоцилизумаба следует отнести более высокую эффективность при монотерапии по сравнению с другими биологическими препаратами, по крайней мере ингибиторами ФНО- α [28].

Данные исследований OPTION и TOWARD ($n = 1\,008$) свидетельствуют о быстром развитии клинического эффекта после первой инфузии тоцилизумаба [29, 30]. Спустя 4 нед. улучшение на 20, 50 и 70% по критериям Американской коллегии ревматологов наблюдалось соответственно у 34,7, 11,0 и 2,9% пациентов, получавших тоцилизумаб, и у 13,6, 1,8 и 0% в группе сравнения ($p < 0,0001$). Через 2 нед. у пациентов, получавших тоцилизумаб, значение индекса DAS-28 снизилось на 1,6 балла, а в группе сравнения – на 0,44 балла ($p < 0,0001$). Это соответствовало снижению концентрации СРБ на 22,4 и 0,44 мг/л и увеличению концентрации гемоглобина на 6,7 и 1,3 г/л соответственно ($p < 0,0001$).

Данные регистров реальной клинической практики подтверждают эффективность монотерапии тоцилизумабом. Констатировано отсутствие разницы для групп монотерапии и комбинированной терапии. Частота положительного ответа на терапию сопоставима с данными,

полученными в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (рис. 1) [31].

Кроме того, данные реальной клинической практики свидетельствуют об устойчивом профиле безопасности тоцилизумаба (рис. 2) [32].

В отношении тоцилизумаба получены данные, демонстрирующие способность предотвращать снижение массы костной ткани у пациентов с АЦЦП-позитивным (АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) РА [33, 34], что может служить дополнительным основанием для использования именно этого препарата в данной подгруппе пациентов.

Более того, продемонстрирована эффективность тоцилизумаба при васкулитах крупных артерий: гигантоклеточном артерите в сочетании с ревматической полимиалгией и артериите Такаясу, в развитии которых ведущую роль играет гиперсинтез ИЛ-6 [35]. В РКИ отмечены развитие стойкой ремиссии и снижение дозы глюкокортикоидов [36].

В исследовании тоцилизумаба было показано, что у пациентов при его добавлении отмечалось положительное влияние на минеральную плотность кости, однако важно отметить, что сравнение проводилось у пациентов, сохранявших активность заболевания на фоне стандартной терапии метотрексатом [37]. При прямом сравнении групп пациентов, получавших лечение анти-ФНО-препаратами, абатацептом и тоцилизумабом, существенных различий риска переломов выявлено не было, но в исследование были включены не только женщины в постменопаузе [38]. В другом исследовании [39, 40] пациентов с РА, получавших деносумаб, небольшое преимущество было показано для группы тоцилизумаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют предположить, что период перименопаузы нередко совпадает с дебютом РА. Патологические особенности менопаузы могут негативно отразиться на тяжести течения РА и риске его развития. Однако требуется больше детализированных

■ Рисунок 1. Частота положительных ответов на терапию
■ Figure 1. Positive response rates to the therapy

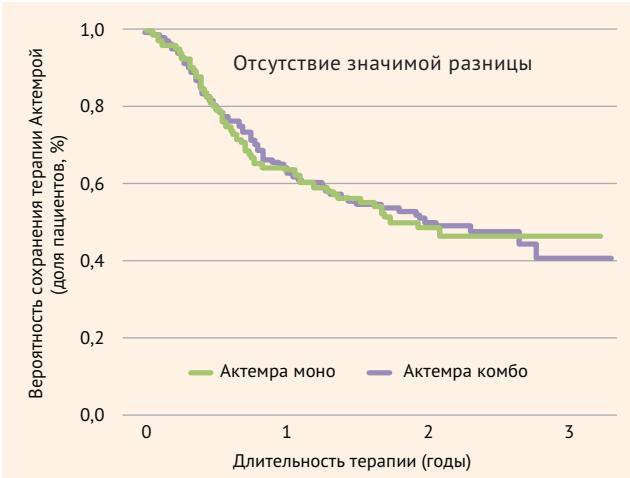
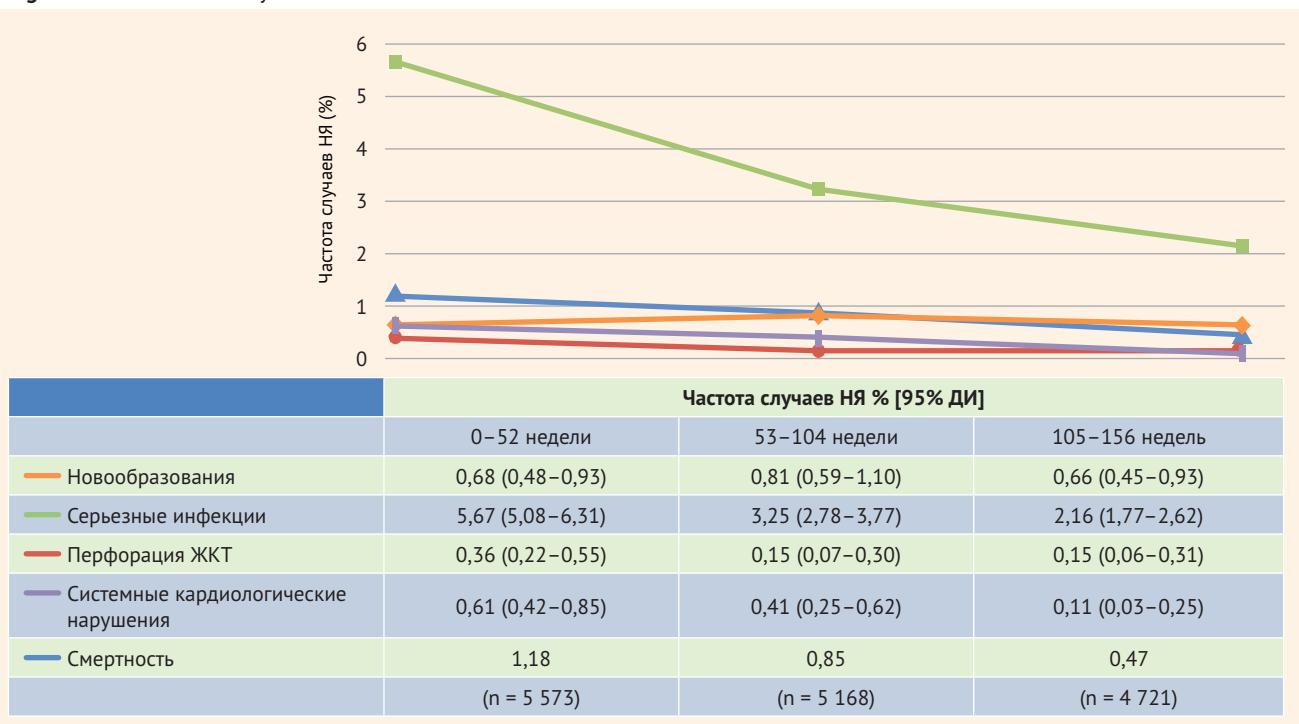


Рисунок 2. Частота развития любых нежелательных явлений
Figure 2. Incidence of any adverse events



исследований, которые позволяют точнее установить роль гипогонадизма у женщин в патогенезе аутоиммунных заболеваний в целом и РА в частности.

Особое беспокойство и большое медико-социальное бремя связаны с увеличенным риском развития ассоциированных с РА и менопаузой соматических заболеваний, определяющих высокий уровень смертности данной категории пациентов.

Современная терапия РА, включающая использование метотрексата и антицитокиновых препаратов, представляет существенно большие возможности достижения длительных ремиссий и контроля тяжести не только РА, но и ассоциированных соматических заболеваний. С этой точки зрения гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 тоцилизумаб имеет ряд неоспори-

мых преимуществ, а его применение у данной категории больных, по-видимому, позволит персонифицировать терапевтические интервенции у женщин в менопаузе.

Несомненным является тот факт, что взаимодействие гинеколога и ревматолога является наиболее оптимальным для решения вопроса о выработке персонифицированной стратегии ведения женщин с РА в период менопаузы. Более того, назначение терапии с точки зрения как РА, так и дефицита эстрогенов должно решаться исключительно консилиумом с привлечением не только указанных специалистов, но врачей других компетенций с учетом всех ассоциированных заболеваний.

Поступила / Received 29.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2021
Принята в печать / Accepted 15.06.2021

Список литературы

- Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Барышева Ю.В., Ершова О.Б., Белосельский К.Н. Качество жизни у женщин с ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе. *Остеопороз и остеопатии*. 2002;(3):6–12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-u-zhenschin-s-revmatoidnym-artritom-i-osteoporozom-v-postmenopauze/viewer>.
- Carette S., Marcoux S., Gingras S. Postmenopausal Hormones and the Incidence of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 1989;16(7):911–913. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2769663/>.
- Goemaere S., Ackerman C., Goethals K., De Keyser F., Van der Straeten C., Verbruggen G. et al. Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age, Sex and Menopausal Transition. *J Rheumatol*. 1990;17(12):1620–1622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2084234/>.
- Gabriel S.E. The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(2):269–281. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70201-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70201-5).
- Ahlmén M., Svensson B., Albertsson K., Forslind K., Hafström I. Influence of Gender on Assessments of Disease Activity and Function in Early
- Rheumatoid Arthritis in Relation to Radiographic Joint Damage. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):230–233. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102244>.
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юрченева С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климатическая состояния у женщин. Клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 45 с. Режим доступа: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenschin.pdf.
- Lleo A., Battezzati P.M., Selmi C., Gershwin M.E., Podda M. Is Autoimmunity a Matter of Sex? *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):626–630. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.06.009>.
- Ostensen M., Aune B., Husby G. Effect of Pregnancy and Hormonal Changes on the Activity of Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(2):69–72. <https://doi.org/10.3109/0300974830190120886>.
- Barrett L., Henzi P.S., Weingrill T., Lycett J.L., Hill R.A. Female Baboons Do Not Raise the Stakes But They Give As Good As They Get. *Anim Behav*. 2000;59(4):763–770. <https://doi.org/10.1006/anbe.1999.1361>.
- Kanik K.S., Wilder R.L. Hormonal Alterations in Rheumatoid Arthritis, Including the Effects of Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):805–823. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70170-8](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70170-8).

12. Ostensen M. Sex Hormones and Pregnancy in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:131–143. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07630.x>.
13. Pikwer M, Bergström U, Nilsson J.A., Jacobsson L., Turesson C. Early Menopause Is an Independent Predictor of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):378–381. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.200059>.
14. Ali E.T., Alsharrad A.K., Shari F.H. 17 β -Estradiol Hormone and Interleukin 1-Beta Change Related to Menopause in the Women with Rheumatoid Arthritis. *Asian J Pharm.* 2019;13(2):110–118. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/332849001>.
15. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K., De Keyser F., Van der Straeten C., Verbruggen G. et al. Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age, Sex and Menopausal Transition. *J Rheumatol.* 1990;17(12):1620–1622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2084234/>.
16. Farage M.A., Miller K.W., Maibach H.I. Effects of Menopause on Autoimmune Diseases. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2012;(7):557–571. <https://doi.org/10.1586/eog.12.63>.
17. Kuiper S., van Gestel A.M., Swinkels H.L., de Boo T.M., da Silva J.A., van Riel P.L. Influence of Sex, Age, and Menopausal State on the Course of Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2001;(28):1809–1816. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508583/>.
18. Camacho E.M., Verstappen S., Chipping J., Symmons D. Learned Helplessness Predicts Functional Disability, Pain and Fatigue in Patients with Recent-Onset Inflammatory Polyarthritis. *Rheumatology.* 2013;(52):1233–1238. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes434>.
19. Gabriel S.E. The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):269–281. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70201-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70201-5).
20. Islander U., Jochems C., Lagerquist M.K., Forsblad-d'Elia H., Carlsten H. Estrogens in Rheumatoid Arthritis; the Immune System and Bone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):14–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.05.018>.
21. Eun Y., Jeon K.H., Han K., Kim D., Lee J., Lee D. Menopausal Factors and Risk of Seropositive Rheumatoid Arthritis in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study of 1.36 Million Women. *Sci Rep.* 2020;10(1):20793. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77841-1>.
22. Ильина Л.М. Артриты в климактерии (влияние заместительной гормональной терапии). *Гинекология.* 2003;(2):79–81. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=94390>.
23. Beydoun H.A., El-Amin R., McNeal M., Perry C., Archer D.F. Reproductive History and Postmenopausal Rheumatoid Arthritis among Women 60 Years or Older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause.* 2013;(20):930–935. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a14372>.
24. Kokkonen H., Söderström I., Rocklöv J., Hallmans G., Lejon K., Rantapää Dahlqvist S. Up-Regulation of Cytokines and Chemokines Predates the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383–391. <https://doi.org/10.1002/art.27186>.
25. Chen D.Y., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Hsieh C.W., Lan J.L., Lin F.J. Proinflammatory Cytokine Profiles of Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Younger-Onset Disease. *Gerontology.* 2009;55(3):250–258. <https://doi.org/10.1159/000164393>.
26. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиция интерлейкина 6 при иммуновспомогательных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590–599. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>.
27. Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogomu E., Mudano A.S., Maxwell L.J., Buchbinder R. et al. Biologics or Tofacitinib for People with Rheumatoid Arthritis Unsuccessfully Treated with Biologics: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012591>.
28. Tarp S., Furst D.E., Dossing A., Østergaard M., Lorenzen T., Hansen M.S., Singh J.A. et al. Defining the Optimal Biological Monotherapy in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):699–708. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.003>.
29. McKendry R., Smolen J.S., Churchill M., Tocilizumab Treatment Results in Rapid Improvements in the Signs and Symptoms of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Four Patient Populations with Different Prior Therapy Exposure. *J Rheumatol.* 2009;36. Available at: https://www.researchgate.net/publication/278353202_Tocilizumab_Treatment_Results_in_Rapid_Improvements_in_the_Signs_and_Symptoms_of_Moderate-to-Severe_Rheumatoid_Arthritis_in_Four_Patient_Populations_with_Different_Prior_Therapy_Exposure.
30. Beaulieu A.D., McKay J.D., Pavelka K., Davies C., John A., Smolen J.S. Treatment with the Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody Tocilizumab Results in Rapid Improvements in the Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis: Results from a Pooled Analysis of Clinical Trial Data from OPTION and TOWARD. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(Suppl II):195.
31. Forsblad-d'Elia H., Bengtsson K., Kristensen L.E., Jacobsson L.T. Drug Adherence, Response and Predictors Thereof for Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from the Swedish Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1186–1193. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu455>.
32. Yamamoto K., Goto H., Hiroko K., Nakajima A., Origasa H., Nakasone A. et al. SAT0194. Long Term Safety for Tocilizumab in Real-World Setting: 3 Year Follow-Up Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:725–726. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1569>.
33. Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N., Liao T.L., Chen J.P., Chao W.C. et al. Tocilizumab Potentially Prevents Bone Loss in Patients with Anti-citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188454>.
34. Briot K., Schaeverbeke T., Etchepare F., Gaudin P., Perdriger A., Vray M. et al. Positive Effects of Tocilizumab On Bone Remodeling in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2012 ACR/ARHP Annual Meeting. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/positive-effects-of-tocilizumab-on-bone-remodeling-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.
35. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent Advances in the Clinical Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):211–217. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000265>.
36. Toussirot É., Régent A., Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Puéchal X. Interleukin-6: A Promising Target for the Treatment of Polymyalgia Rheumatica or Giant Cell Arteritis? *RMD Open.* 2016;2(2):e000305. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000305>.
37. Kume K., Amano K., Yamada S., Kanazawa T., Ohta H., Hatta K. et al. The Effect of Tocilizumab on Bone Mineral Density in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):900–903. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu468>.
38. Shin A., Park E.H., Dong Y.H., Ha Y.J., Lee Y.J., Lee E.B. et al. Comparative Risk of Osteoporotic Fracture among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving TNF Inhibitors versus Other Biologics: A Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2131–2139. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05488-9>.
39. Suzuki T., Nakamura Y., Kato H. Effects of Denosumab on Bone Metabolism and Bone Mineral Density with Anti-TNF Inhibitors, Tocilizumab, or Abatacept in Osteoporosis with Rheumatoid Arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;(14):453–459. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S156350>.
40. Pers Y.M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C. et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015;82(1):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.07.010>.

References

1. Nasonov E.L. (ed.). *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
2. Barysheva Yu.V., Ershova O.B., Beloselsky K.N. Quality of Life in Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis and Osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatiia = Osteoporosis and Osteopathy.* 2002;(3):6–12. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-u-zhenschin-s-revmatoidnym-artritom-i-osteoporozom-v-postmenopauze/viewer>.
3. Carette S., Marcoux S., Gingras S. Postmenopausal Hormones and the Incidence of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 1989;16(7):911–913. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2769663/>.
4. Goemaere S., Ackerman C., Goethals K., De Keyser F., Van der Straeten C., Verbruggen G. et al. Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age, Sex and Menopausal Transition. *J Rheumatol.* 1990;17(12):1620–1622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2084234/>.
5. Gabriel S.E. The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):269–281. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70201-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70201-5).
6. Ahlmén M., Svensson B., Albertsson K., Forslind K., Hafström I. Influence of Gender on Assessments of Disease Activity and Function in Early Rheumatoid Arthritis in Relation to Radiographic Joint Damage. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):230–233. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102244>.
7. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. *Menopause and Climacteric State in a Woman. Clinical Guidelines.* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 45 p. (In Russ.) Available at: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf.
8. Lleo A., Battezzati P.M., Selmi C., Gershwin M.E., Podda M. Is Autoimmunity a Matter of Sex? *Autoimmun Rev.* 2008;7(8):626–630. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.06.009>.
9. Ostensen M., Aune B., Husby G. Effect of Pregnancy and Hormonal Changes on the Activity of Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12(2):69–72. <https://doi.org/10.3109/03009748309102886>.
10. Barrett L., Henzi P.S., Weingrill T., Lycett J.L., Hill R.A. Female Baboons Do Not Raise the Stakes But They Give As Good As They Get. *Anim Behav.* 2000;59(4):763–770. <https://doi.org/10.1006/anbe.1999.1361>.
11. Kanik K.S., Wilder R.L. Hormonal Alterations in Rheumatoid Arthritis, Including the Effects of Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(4):805–823. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70170-8](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70170-8).
12. Ostensen M. Sex Hormones and Pregnancy in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:131–143. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07630.x>.

13. Pikwer M, Bergström U, Nilsson J. Å, Jacobsson L, Turesson C. Early Menopause Is an Independent Predictor of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):378–381. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.200059>.
14. Ali E.T., Alsharrad A.K., Shari F.H. 17 β -Estradiol Hormone and Interleukin 1-Beta Change Related to Menopause in the Women with Rheumatoid Arthritis. *Asian J Pharm.* 2019;13(2):110–118. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/332849001>.
15. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, Van der Straeten C, Verbruggen G, et al. Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age, Sex and Menopausal Transition. *J Rheumatol.* 1990;17(12):1620–1622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2084234/>.
16. Farage M.A., Miller K.W., Maibach H.I. Effects of Menopause on Autoimmune Diseases. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2012;7(7):557–571. <https://doi.org/10.1586/eog.12.63>.
17. Kuiper S, van Gestel A.M., Swinkels H.L., de Boo T.M., da Silva J.A., van Riel P.L. Influence of Sex, Age, and Menopausal State on the Course of Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(18):1809–1816. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508583/>.
18. Camacho E.M., Verstappen S., Chipping J., Symmons D. Learned Helplessness Predicts Functional Disability, Pain and Fatigue in Patients with Recent-Onset Inflammatory Polyarthritis. *Rheumatology.* 2013;52(12):1233–1238. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes434>.
19. Gabriel S.E. The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):269–281. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70201-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70201-5).
20. Islander U., Jochems C., Lagerquist M.K., Forsblad-d’Elia H., Carlsten H. Estrogens in Rheumatoid Arthritis; the Immune System and Bone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):14–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.05.018>.
21. Eun Y, Jeon K.H., Han K., Kim D., Lee J., Lee D. Menopausal Factors and Risk of Seropositive Rheumatoid Arthritis in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study of 1.36 Million Women. *Sci Rep.* 2020;10(1):20793. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77841-1>.
22. Ilyina L.M. Arthritis in Menopause (the Effect of Hormone Replacement Therapy). *Ginekologiya = Gynecology.* 2003;(2):79–81. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=94390>.
23. Beydoun H.A., El-Amin R., McNeal M., Perry C., Archer D.F. Reproductive History and Postmenopausal Rheumatoid Arthritis among Women 60 Years or Older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause.* 2013;(20):930–935. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a14372>.
24. Kokkonen H., Söderström I., Rocklöv J., Hallmans G., Leijon K., Rantapää Dahlqvist S. Up-Regulation of Cytokines and Chemokines Predates the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383–391. <https://doi.org/10.1002/art.27186>.
25. Chen D.Y., Hsieh T.Y., Chen M.Y., Hsieh C.W., Lan J.L., Lin F.J. Proinflammatory Cytokine Profiles of Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Younger-Onset Disease. *Gerontology.* 2009;55(3):250–258. <https://doi.org/10.1159/000164393>.
26. Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of Interleukin 6 in Immune Inflammatory Rheumatic Diseases: Achievements, Prospects, and Hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–599. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>.
27. Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogom E., Mudano A.S., Maxwell L.J., Buchbinder R. et al. Biologics or Tofacitinib for People with Rheumatoid Arthritis Unsuccessfully Treated with Biologics: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012591>.
28. Tarp S., Furst D.E., Dossing A., Østergaard M., Lorenzen T., Hansen M.S., Singh J.A., et al. Defining the Optimal Biological Monotherapy in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis
29. McKendry R., Smolen J.S., Churchill M. Tocilizumab Treatment Results in Rapid Improvements in the Signs and Symptoms of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Four Patient Populations with Different Prior Therapy Exposure. *J Rheumatol.* 2009;36. Available at: https://www.researchgate.net/publication/278353202_Tocilizumab_Treatment_Results_in_Rapid_Improvements_in_the_Signs_and_Symptoms_of_Moderate-to-Severe_Rheumatoid_Arthritis_in_Four_Patient_Populations_with_Different_Prior_Therapy_Exposure.
30. Beaulieu A.D., McKay J.D., Pavelka K., Davies C., John A., Smolen J.S. Treatment with the Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody Tocilizumab Results in Rapid Improvements in the Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis: Results from a Pooled Analysis of Clinical Trial Data from OPTION and TOWARD. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(Suppl II):195.
31. Forsblad-d’Elia H., Bengtsson K., Kristensen L.E., Jacobsson L.T. Drug Adherence, Response and Predictors Thereof for Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from the Swedish Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1186–1193. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu455>.
32. Yamamoto K., Goto H., Hirao K., Nakajima A., Origasa H., Nakasone A., et al. SAT0194. Long Term Safety for Tocilizumab in Real-World Setting; 3 Year Follow-Up Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:725–726. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1569>.
33. Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N., Liao T.L., Chen J.P., Chao W.C., et al. Tocilizumab Potentially Prevents Bone Loss in Patients with Anticitrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188454>.
34. Briot K., Schaeverbeke T., Etchepare F., Gaudin P., Perdriger A., Vray M., et al. Positive Effects of Tocilizumab on Bone Remodeling in Patients with Rheumatoid Arthritis. *2012 ACR/ARHP Annual Meeting.* Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/positive-effects-of-tocilizumab-on-bone-remodeling-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.
35. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent Advances in the Clinical Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):211–217. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000265>.
36. Toussirot É., Régent E., Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Puéchal X. Interleukin-6: A Promising Target for the Treatment of Polymyalgia Rheumatica or Giant Cell Arteritis? *RMD Open.* 2016;2(2):e000305. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000305>.
37. Kume K., Amano K., Yamada S., Kanazawa T., Ohta H., Hatta K., et al. The Effect of Tocilizumab on Bone Mineral Density in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):900–903. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket468>.
38. Shin A., Park E.H., Dong Y.H., Ha Y.J., Lee E.B., et al. Comparative Risk of Osteoporotic Fracture among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving TNF Inhibitors versus Other Biologics: A Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2131–2139. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05488-9>.
39. Suzuki T., Nakamura Y., Kato H. Effects of Denosumab on Bone Metabolism and Bone Mineral Density with Anti-TNF Inhibitors, Tocilizumab, or Abatacept in Osteoporosis with Rheumatoid Arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;(14):453–459. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S156350>.
40. Pers Y.M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C., et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015;82(1):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.07.010>.

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульчифовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; azk05@mail.ru

Наумов Антон Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры болезней старения, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы, Российской геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; nanton78@gmail.com

Мешков Алексей Дмитриевич, к.м.н., врач-ревматолог, старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы, Российской геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; alexeymeshkov@mail.ru

Рассокхина Олеся Валентиновна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; olesya.babariko@bk.ru

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru

Anton V. Naumov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Laboratory of Diseases of the Musculoskeletal System, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; nanton78@gmail.com

Aleksey D. Meshkov, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Senior Researcher of the Laboratory of Diseases of the Musculoskeletal System, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; alexeymeshkov@mail.ru

Olesya V. Rassokhina, Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; olesya.babariko@bk.ru

Применение колхицина при подагре

М.С. Елисеев[✉], ORCID: 0000-0003-1191-5831, elicmax@yandex.ru

М.Н. Чикина, ORCID: 0000-0002-8777-7597, maria.sorokvasha@yandex.ru

А.М. Новикова, ORCID: 0000-0002-3667-722X, aleksandra.novicova@yandex.ru

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

Резюме

Колхицин – препарат, известный на протяжении нескольких тысячелетий, еще со временем Древнего Египта, но успешно используется для лечения подагры до настоящего времени. В основе действия колхицина лежит повреждение микротрубочек, подавление митоза, а также способность ингибировать активацию кристаллами моноурата натрия NLRP3 инфламмасомы и блокировать тем самым высвобождение интерлейкина (ИЛ)-1 β , ключевого цитокина в развитии подагрического воспаления. Тем не менее механизм действия колхицина до сих пор не до конца изучен.

Колхицин следует рассматривать не только как оптимальное лекарственное средство для купирования острого приступа артрита при подагре, но и как наилучший метод профилактики приступов подагрического артрита при подборе уратснижающей терапии. Последние исследования подтвердили хороший профиль эффективности и безопасности препарата при его правильном применении у пациентов с подагрой. В настоящее время рекомендовано применять низкие дозы препарата (1–1,5 мг/сут для купирования острого приступа артрита и 0,5–1,0 мг с целью профилактики приступов при инициации уратснижающей терапии). При этом, по результатам последних исследований, по эффективности низкие дозы не уступают высоким, но при использовании низких доз частота развития нежелательных эффектов намного меньше. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов препарат не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и может применяться у пациентов с сахарным диабетом. Это позволяет использовать препарат длительно, что особенно важно, так как рекомендуется проводить профилактику приступов артрита на протяжении как минимум 6 мес. от начала приема уратснижающих препаратов. Это позволяет избежать обострения артрита у большинства пациентов и многократно снизить их частоту. Кроме того, в свете накапливающихся данных о влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему, а также благодаря высокому профилю безопасности следует рассматривать и другие точки приложения, где могут быть использованы как противовоспалительные, так и кардиопротективные свойства колхицина.

Ключевые слова: колхицин, подагра, профилактика, острый приступ артрита, воспаление

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Новикова А.М. Применение колхицина при подагре. *Медицинский совет*. 2021;(10):148–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-148-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Colchicine for gout

Maxim S. Eliseev[✉], ORCID: 0000-0003-1191-5831, elicmax@yandex.ru

Mariya N. Chikina, ORCID: 0000-0002-8777-7597, maria.sorokvasha@yandex.ru

Aleksandra M. Novikova, ORCID: 0000-0002-3667-722X, aleksandra.novicova@yandex.ru

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

Abstract

Colchicine is a drug that has been known for several millennia, since the days of Ancient Egypt, but has been successfully used to treat gout to this day. The action of colchicine is based on microtubule damage, mitosis suppression, as well as the ability to inhibit the activation of NLRP3 inflammasoma by monosodium urate crystals and block the release of interleukin (IL)-1 β – key cytokine in the development of gout inflammation. However, the mechanism of action of colchicine is still not fully understood.

Colchicine should be considered as the optimal drug not only for relieving an acute attack of arthritis in gout, but also as the best method for preventing attacks of gouty arthritis when choosing urate-lowering therapy. Recent studies have confirmed the good efficacy and safety profile of the drug when used correctly in patients with gout. Currently, it is recommended to use low doses of the drug (1–1.5 mg per day to relieve an acute attack of arthritis and 0.5–1.0 mg to prevent attacks when initiating urate-lowering therapy). At the same time, according to the results of recent studies on the effectiveness, low doses are not inferior to high doses, but when low doses are used, the frequency of undesirable effects is much less. Unlike non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, the drug does not have a negative effect on the cardiovascular system and can be used in patients with diabetes mellitus. This allows the drug to be used for a long time, which is especially important, since it is recommended to prevent arthritis attacks for at least 6 months from the start of taking urate-lowering drugs. This avoids the exacerbation of arthritis in most patients and significantly reduces their frequency. In addition, in the light of the accumulating data on the effect of the drug on the cardiovascular system of the drug, in conjunction with the high safety profile, other points of application should be considered where both anti-inflammatory and cardioprotective properties of colchicine can be used.

Keywords: colchicine, gout, prevention, acute attack of arthritis, inflammation

For citation: Eliseev M.S., Chikina M.N., Novikova A.M. Colchicine for gout. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):148–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-148-153>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Срок жизни любого рецепта, лекарственного средства конечен, и препаратов, длительность применения которых исчисляется тысячелетиями, единицы. Одним из немногих препаратов, остающихся в арсенале врача и сегодня, является колхицин, первые упоминания о котором относятся к середине 2-го тысячелетия до нашей эры, в самом древнем дошедшем до нас медицинском печатном документе, египетском папирусе (папирус Эберса) (рис. 1).

Растение, из луковицы которого приготавливали средство для лечения болей и отека суставов, именуется *Colchicum autumnale* (лат.) и своим названием обязано месту произрастания Колхида, древнему государству на территории современной Грузии. Современное название растения, безвременник осенний, имеет множество используемых в прошлом синонимов: «палец Гермеса» (*Hermodactylus*), «гибрид шафрана», «ложный шафран», «луговой шафран», «осенний крокус», «плавающий

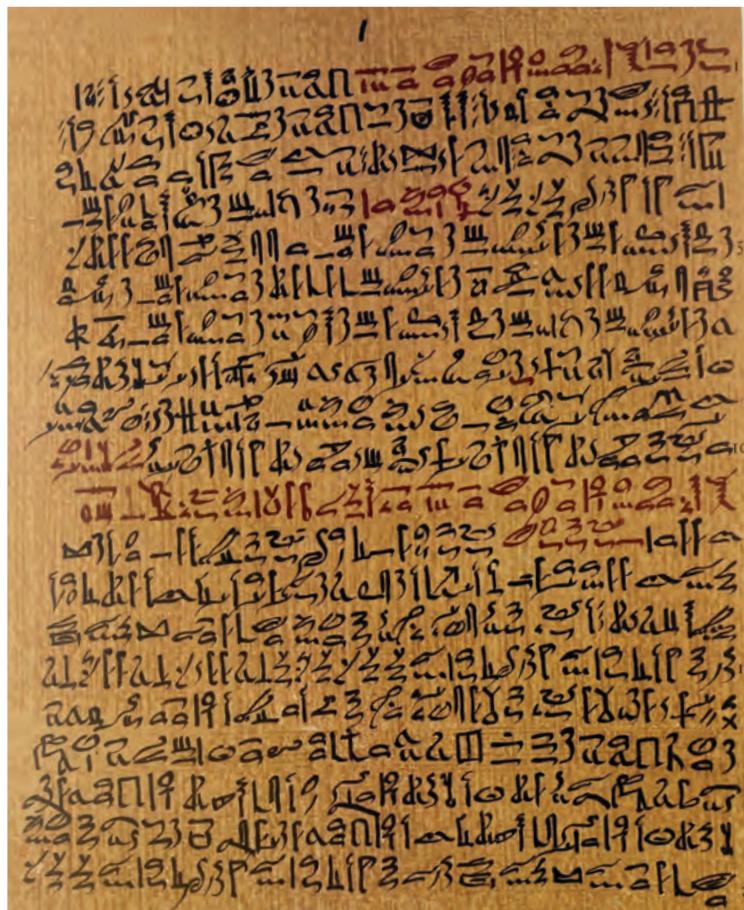
свет» (рис. 2) [1]. Активный ингредиент, колхицин (рис. 3), был выделен в еще начале 1800-х гг. и до сих пор используется в качестве действующего вещества для создания на его основе лекарственных препаратов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

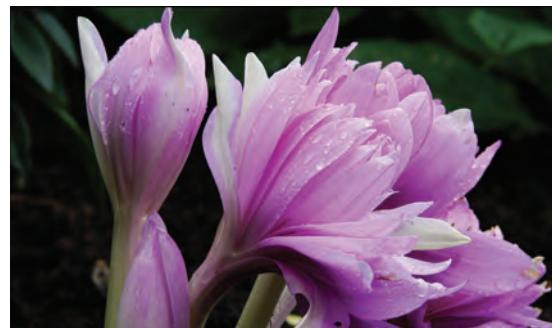
Несмотря на успешное применение колхицина на протяжении нескольких тысяч лет, точный механизм действия его пока не выяснен. В середине XX в. была идентифицирована основная клеточная мишень колхицина – микротрубочка, служащая основной частью нашего цитоскелета, включая внутриклеточные органеллы и везикулы, и необходимая для осуществления процесса митоза [2, 3].

Эффективность препарата при микрокристаллических артритах, как предполагается, обусловлена сразу несколькими причинами, в основе которых мультифакторное влияние на кристаллиндуцированное воспаление (табл. 1) [3].

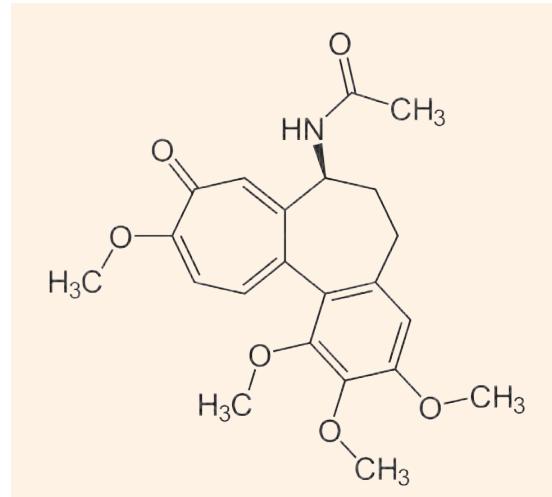
- **Рисунок 1.** Папирус Эберса
- **Figure 1.** Ebers papyrus



- **Рисунок 2.** Безвременник осенний
- **Figure 2.** *Colchicum autumnale*



- **Рисунок 3.** Химическая формула колхицина
- **Figure 3.** Chemical formula of colchicine



● **Таблица 1.** Мультимодальные эффекты ингибирования полимеризации микротрубочек колхицином

● **Table 1.** Multimodal effects of inhibition of microtubule polymerization by colchicine

Эффекты колхицина	Исследования
Ингибирование кристаллиндуцированной активации NLRP3 инфламмасомы	F. Martinon et al. (2006) [4]
Подавляет экспрессию NF-κB	R.W. Jackman et al. (2009) [5]
Уменьшает количество ФНО-α рецепторов на поверхности макрофагов и эндотелиальных клеток	A.H. Ding et al. (1990) [6]
Уменьшает экспрессию L-селектина на нейтрофилах	B.N. Cronstein et al. (1995) [7]
Изменяет распределение E-селектина на поверхности эндотелиальных клеток	B.N. Cronstein et al. (1995) [7]
Ингибирует продукцию супероксидного аниона в ответ на кристаллы МУН	C.J. Roberge et al. (1996) [8]; E.W. Chia et al. (2008) [9]
Прерывает процесс дегрануляции тучных клеток	T. Oka et al. (2005) [10]
Увеличивает уровень TGF-β1	D.R. Yagnik et al. (2004) [11]; H. Sayarlioglu et al. (2006) [12]

Примечание: МУН – моноурат натрия; NF – нуклеарный фактор; NLR – нуклеотид-связывающий домен; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор β1; ФНО – фактор некроза опухоли.

В частности, колхицин *in vitro* ингибирует активацию кристаллами моногидратом натрия NLRP3 инфламмасому, блокируя тем самым высвобождение интерлейкина (ИЛ)-1β, ключевого цитокина в генезе подагрического воспаления, а также подавляя экспрессию генов, участвующих в регуляции его синтеза [4–6, 13]. Колхицин также ингибирует ИЛ-1-индуцированную экспрессию L-селектина на нейтрофилах, модулирует созревание и высвобождение цитокинов, подавляет хемотаксис нейтрофилов [14, 15]. Путем повреждения микротрубочек колхицин уменьшает экспрессию рецепторов ФНО-α на макрофагах и эндотелиальных клетках (предотвращая их активацию), тем самым ингибируя передачу сигнала по пути ФНО-α – NF-κB [5].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА

Ограничение применения колхицина в большинстве случаев обусловлено развитием его побочных эффектов или нарушением функции печени и почек. Побочное действие колхицина чаще проявляется симптомами, имитирующими гастроэнтерит (диарея, тошнота, рвота), которые и являются первыми маркерами отравления, интоксикация колхицином может привести к фатальным последствиям, таким как панцитопения, энцефалопатия, миопатия, а также почечная, печеночная или сердечная недостаточность [16]. В случае связанной с приемом колхицина диареи – первым признаком побочного

эффекта – дозу следует уменьшить либо прекратить лечение.

Особенности назначения колхицина у пациентов с нарушением функции печени и почек непосредственно связаны с его метаболизмом. Фармакокинетика препарата включает два основных фермента: Р-гликопротеин, отвечающий за его клиренс через пищеварительный тракт и почки; и CYP3A4, ответственный за метаболизм колхицина в печени. Именно в связи с этим дозировка колхицина должна быть исходно меньшей у пациентов с нарушением функции почек (табл. 2) [17], тем не менее в низких дозах и с увеличенными интервалами дозирования его возможно применять даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При сниженной функции печени препарат применять не рекомендовано, хотя соответствующие исследования на пациентах со сниженной функцией печени не проводились [18, 19].

Противопоказано применение колхицина и в случае одновременного назначения препаратов, влияющих на его метаболизм¹ [16]. Так, несколько часто назначаемых ингибиторов Р-гликопротеина/CYP3A4, таких как циклоспорин, кларитромицин, верапамил или кетоконазол, повышают концентрацию колхицина в плазме и существенно повышают риск серьезных побочных эффектов.

Среди других нежелательных реакций, связанных с побочным действием колхицина, следует выделить нейропатию [20], цитопению (тромбо-, лейко-, панцитопения, апластическая анемия) [21] и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [22].

К счастью, вероятность развития тяжелых нежелательных реакций невелика, но, тем не менее, при длительном приеме препарата необходимы динамические исследования крови, уровня креатинфосфокиназы, трансаминаз, что особенно важно у пожилых пациентов, особенно при совместном приеме нескольких вышеуказанных препаратов.

КОЛХИЦИН ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ОСТРОГО ПРИСТУПА АРТРИТА ПРИ ПОДАГРЕ

При отсутствии противопоказаний колхицин является одним из основных препаратов для купирования острого артрита при подагре [23]. Применение препарата макси-

¹ Colchicine. Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01394>.

● **Таблица 2.** Оптимальные дозы колхицина при сниженной СКФ

● **Table 2.** Optimal doses of colchicine in reduced GFR

Значение рСКФ	Оптимальный режим дозирования колхицина
≥50 мл/мин	0,5 мг 2 раза в сутки
35–50 мл/мин	0,5 мг 1 раз в сутки
10–24 мл/мин	0,5 мг 1 раз в 2–3 дня
10 мл/мин и/или диализ	Следует избегать

мально эффективно при инициации терапии как можно раньше, в идеале в течение первых 12 ч, в следующем режиме дозирования: 1 мг в начале обострения, затем 0,5 мг через час и в последующие дни по 0,5 мг 2–3 раза в день в зависимости от тяжести артрита [24–26].

Эффективность колхицина при лечении острых приступов подагрического артрита была продемонстрирована в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

В исследовании AGREE сравнивались высокие (4,8 мг) и низкие (1,8 мг) дозы колхицина, назначенного в течение первых 12 ч от начала обострения артрита, при этом эффективность низких и высоких доз была сопоставимой и превышала таковую плацебо, тогда как частота нежелательных явлений при применении низкой дозы была меньшей, чем при применении высокой [25].

Результаты многоцентрового исследования CONTACT продемонстрировали, что эффективность приема колхицина в дозе, не превышающей 1,5 мг/сут, полностью сопоставима с низкими дозами напроксена (750 мг/сут) для купирования остого приступа артрита [27].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

Помимо краткосрочного применения колхицина для купирования острых приступов артрита препарат рекомендован к использованию в качестве профилактики обострений у пациентов с подагрой, особенно в период подбора уратснижающей терапии.

Одной из первых работ, где была продемонстрирована эффективность колхицина как средства для профилактики приступов артрита, было плацебо-контролируемое исследование Н.Е. Paulus et al. [28]. В наблюдение был включен 51 пациент с подагрой, с типичными приступами остого артрита и содержанием мочевой кислоты >7,5 мг/дл. Пациенты рандомизированы в 2 группы – в первой назначался пробенецид 500 мг и колхицин по 0,5 мг 3 раза в день, во второй – пробенецид 500 мг и плацебо 3 раза в день. Согласно полученным результатам обострения артрита случались достоверно реже у пациентов, которые принимали колхицин, по сравнению с теми, кто получал плацебо.

По аналогии с острым приступом артрита есть данные о высокой эффективности и безопасности применения колхицина с целью профилактики приступов подагрического артрита. В 2004 г. G.C. Borstad et al. [29] провели первое исследование для оценки эффективности низких доз колхицина при инициации уратснижающей терапии. Включены 43 пациента с достоверным диагнозом подагры, которым был назначен аллопуринол. Для профилактики приступов артрита пациенты получали, в зависимости от рандомизации, колхицин 0,6 мг 2 раза в сутки или плацебо. Обе группы были схожи по базовым характеристикам и дозам аллопуринола, необходимым для достижения целевого уровня мочевой кислоты. Период наблюдения составил 6 мес. Пациенты, получавшие колхицин, гораздо реже отмечали появление острых

приступов артрита, чем те, кто принимал плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 в месяц соответственно, $p = 0,008$), в случае же развития приступа интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на фоне лечения колхицином была меньшей, чем в контроле (в среднем 3,64 и 5,08 см в месяц соответственно, $p = 0,018$). Была отмечена хорошая переносимость препарата, однако при использовании колхицина частота развития диареи была выше, чем у пациентов, принимающих плацебо (38,0 и 4,5% соответственно), снижение дозы колхицина до 0,6 мг 1 раз в сутки эти различия почти полностью нивелировало.

H. Karimzadeh et al. [30] оценивали оптимальную продолжительность профилактической терапии колхицином у больных подагрой. 229 пациентов, получающих аллопуринол и колхицин по 1 мг/сут, были рандомизированы на 3 группы: первая получала колхицин в течение 3–6 мес., вторая – 7–9 мес. и третья – 10–12 мес. После 1 года наблюдения 54% пациентов 1-й, 27,5% пациентов 2-й и 23% пациентов 3-й группы перенесли по крайней мере один приступ. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что оптимальная продолжительность профилактического приема колхицина составляет 7–9 мес. Однако это исследование имело ряд ограничений: оно не было плацебо-контролируемым, больные сообщали не количество обострений артрита, а только промежуток времени до наступления обострения. Кроме того, авторы не сообщают, на основании каких критериев был установлен диагноз подагры. Еще одним важным ограничением данного, как и многих других исследований, следует признать отсутствие четкого определения обострения артрита для самостоятельной оценки пациентом. Недавно были опубликованы результаты многоцентровой работы, в которой было проведено сравнение нескольких простых способов самооценки, которые, как предполагается, могут уменьшить вероятность ошибки результатов исследований [31].

Доказано, что биодоступность колхицина у пожилых и молодых людей одинакова, однако объем распределения колхицина может снижаться, что приводит к более высокой концентрации в плазме и значительно большему риску побочных эффектов. Для противодействия этому эффекту некоторые эксперты рекомендуют уменьшить дозу колхицина в 2 раза у пациентов старше 70 лет [32].

Переносимость колхицина при профилактическом приеме также дозозависима, как и при купировании остого артрита, и назначение препарата для профилактики артрита по 0,6 мг 1 или 2 раза в день, как правило, лучше переносится, чем более высокие дозы, используемые ранее для лечения остого приступа подагрического артрита (1,2 мг при остром приступе, затем по 0,6 мг каждый час) [33]. Самые частые нежелательные реакции, связанные с приемом колхицина, наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта. Это тошнота и диарея, которая возникает у 5–10% пациентов даже при использовании низких доз [34]. Гастротоксичность зависит от дозы и может уменьшаться при ее снижении.

Целесообразность профилактического приема колхицина обусловлена не только его противовоспалительными свойствами, но и потенциально благоприятным влиянием на состояние сердечно-сосудистой системы [35]. Так, по данным D.B. Crittenden et al. [36], при сравнении риска развития инфаркта миокарда у пациентов с подагрой его распространенность была достоверно ниже среди пациентов, получающих колхицин, в сравнении с теми, кто колхицин не принимал, и составила соответственно 1,2 и 2,6% ($p = 0,03$).

По данным другой работы было продемонстрировано, что прием колхицина по 0,5 мг ежедневно в дополнение к терапии статинами и другими препаратами, применяемыми для вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, привел к достоверному сокращению случаев развития острого коронарного синдрома, остановки сердца и развития ишемических инсультов (отношение рисков 0,33; 95% доверительный интервал 0,18–0,59; $p < 0,001$) [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом колхицин, являясь препаратом с более чем тысячелетней историей, остается препаратом выбора для пациентов с подагрой не только в период обострения заболевания, но и для профилактического применения. Это связано как с мультифакторностью его влияния на микрокристаллическое воспаление, а вследствие этого и с высокой эффективностью препарата, так и с хорошим профилем безопасности, а также кардиопротективным влиянием. Последнее особенно актуально при длительном применении препарата, в том числе у пожилых пациентов. Однако, несмотря на все проведенные исследования, механизм действия колхицина до сих пор известен не до конца, и его изучение может быть перспективным для открытия новых точек приложения для использования препарата.



Поступила / Received 30.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 23.05.2021

Принята в печать / Accepted 31.05.2021

Список литературы / References

1. Terkeltaub R.A. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(6):411–419. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.006>.
2. Komlodi-Pasztor E., Sackett D.L., Fojo A.T. Inhibitors targeting mitosis: tales of how great drugs against a promising target were brought down by a flawed rationale. *Clin Cancer Res.* 2012;18(1):51–63. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0999>.
3. Dalbeth N., Lauterio T.J., Wolfe H.R. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther.* 2014;36(10):1465–1479. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.017>.
4. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237–241. <https://doi.org/10.1038/nature04516>.
5. Jackman R.W., Rhoads M.G., Cornwell E., Kandarian S.C. Microtubule-mediated NF- κ B activation in the TNF- α signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2009;315(19):3242–3249. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.08.020>.
6. Ding A.H., Porteau F., Sanchez E., Nathan C.F. Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *J Exp Med.* 1990;171(3):715–727. <https://doi.org/10.1084/jem.171.3.715>.
7. Cronstein B.N., Molad Y., Reibman J., Balakhane E., Levin R.I., Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest.* 1995;96(2):994–1002. <https://doi.org/10.1172/jci118147>.
8. Roberge C.J., Gaudry M., Gilbert C., Malawista S.E., de Médicis R., Lussier A. et al. Paradoxical effects of colchicine on the activation of human neutrophils by chemotactic factors and inflammatory microcrystal. *J Leukoc Biol.* 1996;59(6):864–871. <https://doi.org/10.1002/jlb.59.6.864>.
9. Chia E.W., Grainger R., Harper J.L. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol.* 2008;153(6):1288–1295. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.20>.
10. Oka T., Horii M., Ozaki H. Microtubule disruption suppresses allergic response through the inhibition of calcium influx in the mast cell degranulation pathway. *J Immunol.* 2005;174(8):4584–4589. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.8.4584>.
11. Yagnik D.R., Evans B.J., Florey O., Mason J.C., Landis R.C., Haskard D.O. Macrophage release of transforming growth factor β 1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2273–2280. <https://doi.org/10.1002/art.20317>.
12. Sayarlioglu H., Dogan E., Erkoc R., Ozbek H., Bayram I., Sayarlioglu M. et al. The effect of colchicine on the peritoneal membrane. *Ren Fail.* 2006;28(1):69–75. <https://doi.org/10.1080/08860220500461286>.
13. Misawa T., Takahama M., Kozaki T., Lee H., Zou J., Saitoh T., Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2013;14(5):454–460. <https://doi.org/10.1038/ni.2550>.
14. Kuijpers T.W., Raleigh M., Kavanagh T., Janssen H., Calafat J., Roos D., Harlan J.M. Cytokine-activated endothelial cells internalize E-selectin into a lysosomal compartment of vesiculotubular shape. A tubulin-driven process. *J Immunol.* 1994;152(10):5060–5069. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513727/>
15. Paschke S., Weidner A.F., Paust T., Marti O., Beil M., Ben-Chetrit E. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol.* 2013;94(5):1091–1096. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012510>.
16. Finkelstein Y., Aks S.E., Hutson J.R., Juurlink D.N., Nguyen P., Dubnov-Raz G. et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(5):407–414. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.495348>.
17. Wason S., Mount D., Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig.* 2014;34(12):845–855. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0238-6>.
18. Slobodnick A., Shah B., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Update on colchicine. 2017. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1 suppl):i4–i11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex453>.
19. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Digiacinto J.L., Kook K.A., Davis M.W. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2226–2237. <https://doi.org/10.1002/art.30389>.
20. Kuritzky L., Panchal R. Gout: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early uratelowering therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010;24(4):397–401. <https://doi.org/10.3109/15360288.2010.526689>.
21. Singh J., Yang S., Foster J. The risk of aplastic anemia and pancytopenia with colchicine: a retrospective study of integrated health system database. *Arthritis Rheum.* 2014;66(11):20. Available at: https://www.researchgate.net/publication/293133294_The_Risk_of_Aplastic_Anemia_and_Pancytopenia_with_Colchicine_A_Retrospective_Study_of_Integrated_Health_System_Database.
22. Stanley M.W., Taurog J.D., Snover D.C. Fatal colchicine toxicity: report of a case. *Clin Exp Rheumatol.* 1984;2(2):167–171. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6532621/>
23. Fitzgerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>.
24. Aherne M.J., Reid C., Gordon T.P., McCredie M., Brooks P.M., Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med.* 1987;17(3):301–304. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1987.tb01232.x>.
25. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Bennett K., Kook K.A., Crockett R.S., Davis M.W. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1060–1068. <https://doi.org/10.1002/art.27327>.
26. Rozenberg S., Lang T., Laatar A., Koeger A.C., Orcel P., Bourgeois P. Diversity of opinions on the management of gout in France. A survey of 750 rheumatologists. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63(4):255–261. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/873844/>
27. Roddy E., Clarkson K., Blagojevic-Bucknall M., Mehta R., Oppong R., Avery A. et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing

- naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):276–284. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216154>.
28. Paulus H.E., Schlosstein L.H., Godfrey R.G., Klinenberg J.R., Bluestone R. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum.* 1974;17(5):609–614. <https://doi.org/10.1002/art.1780170517>.
29. Borstad G.C., Bryant L.R., Abel M.P., Scroggie D.A., Harris M.D., Alloway J.A. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2429–2432. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570646/>
30. Karimzadeh H., Nazari J., Mottaghi P., Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci.* 2006;11(2):104–107. Available at: <https://www.sid.ir/FileServer/JE/91720060206>.
31. Gaffo A.L., Dalbeth N., Saag K.G., Singh J.A., Rahn E.J., Mudano A.S. et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(3):462–467. <https://doi.org/10.1002/art.40381>.
32. Rochdi M., Sabouraud A., Girre C., Venet R., Schermann J.M. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(4):351–354. <https://doi.org/10.1007/bf00194404>.
33. Yang L.P. Oral colchicine (Colcrys®) in the treatment and prophylaxis of gout: Profile report. *Drugs Aging.* 2010;27(10):855–857. <https://doi.org/10.2165/11206330-00000000-00000>.
34. Angelidis C., Kotsialou Z., Kossyvakis C., Vrettou A.R., Zacharoulis A., Kolokathis F. et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659–663. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180123110042>.
35. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685–1695. <https://doi.org/10.1056/nejmra043430>.
36. Crittenden D.B., Lehmann R.A., Schneck L., Keenan R.T., Shah B., Greenberg J.D. et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1458–1464. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111533>.
37. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A., Thompson P.L. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>.

Информация об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; elicmax@yandex.ru

Чикина Мария Николаевна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; maria.sorokvasha@yandex.ru

Новикова Александра Михайловна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; aleksandra.novicova@yandex.ru

Information about the authors:

Maxim S. Eliseev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; elicmax@yandex.ru

Mariya N. Chikina, Junior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; maria.sorokvasha@yandex.ru

Aleksandra M. Novikova, Junior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; aleksandra.novicova@yandex.ru

Двигательные и речевые нарушения у пациента с инсультом в вертебробазилярном бассейне на фоне коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение)

А.В. Обухова¹, ORCID: 0000-0001-5576-1649, nasta-duk@yandex.ru

Н.Н. Коберская^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3110-4764, koberskaya_n_n@mail.ru

Д.В. Артемьев³, ORCID: 0000-0002-4852-0588, artemev1966@yandex.ru

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

С развитием пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) стало появляться все больше свидетельств о развитии неврологических осложнений этого заболевания и, в частности, острых нарушений мозгового кровообращения, причем отмечается рост количества инсультов у пациентов младше 50 лет, не имевших факторов риска цереброваскулярных заболеваний. В статье рассматривается несколько потенциальных механизмов, определяющих взаимосвязь ишемического инсульта и COVID-19. Представлен клинический случай развития ишемического инсульта в вертебробазилярном бассейне на фоне коронавирусной инфекции. Обсуждается причинно-следственная связь коронавирусной инфекции и сосудистой катастрофы. В описанном случае COVID-19 способствовал декомпенсации сопутствующих факторов риска, имевшихся у больного. Особенностью описанного случая является отставленное развитие у пациента редкого двигательного расстройства в виде тремора Холмса и сочетанных речевых нарушений (дизартрии и остаточных явлений моторной афазии). Тремор Холмса – необычный вид тремора, характеризующийся сочетанием тремора покоя, постурального и интенционного тремора, который вовлекает преимущественно проксимальные отделы конечностей. Этот симптом назван в честь британского невролога Гордона Холмса, описавшего в 1904 г. серию случаев необычного варианта дрожательного гиперкинеза. В статье рассматриваются вопросы патогенеза развития этого состояния и приводятся клинические критерии тремора Холмса. Это достаточно редкий симптом, в литературе отсутствуют данные по крупным исследованиям этого расстройства, и в основном он описывается в небольших сериях клинических случаев. Обсуждается эффективность Акантола Мемантина при лечении постинсультных речевых нарушений, приводятся обоснования назначения этого препарата при ведении пациентов с постинсультными речевыми нарушениями.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, инсульт, тремор Холмса, дизартрия, афазия, мемантин

Для цитирования: Обухова А.В., Коберская Н.Н., Артемьев Д.В. Двигательные и речевые нарушения у пациента с инсультом в вертебробазилярном бассейне на фоне коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2021;(10):154–162. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-154-162>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Motor-speech disorders in a patient with a vertebrobasilar stroke affected by coronavirus infection (clinical observation)

Anastasia V. Obukhova¹, ORCID: 0000-0001-5576-1649, nasta-duk@yandex.ru

Nadejda N. Koberskaya^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3110-4764, koberskaya_n_n@mail.ru

Dmitriy V. Artemev³, ORCID: 0000-0002-4852-0588, artemev1966@yandex.ru

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 1125993, Russia

Abstract

Amidst the growing coronavirus infection (COVID-19) pandemic, there is increasing evidence of the development of neurological complications of this disease and, especially, acute cerebrovascular accidents, and what is more, an increase in incidence rates of strokes is noted in the patients under the age of 50, who did not have risk factors for cerebrovascular diseases. The article exam-

ines several potential mechanisms that determine the relationships between ischemic stroke and COVID-19. A clinical case of the development of ischemic stroke in the vertebrobasilar system affected by the coronavirus infection is presented. The causal relationship between coronavirus infection and vascular catastrophe is discussed. In the described case, COVID-19 contributed to the decompensation of the patient's associated risk factors. A feature of the described case is the delayed development of a rare motor disorder in the form of Holmes tremor and combined speech disorders (dysarthria and aftereffects of motor aphasia) in the patient. Holmes tremor is an unusual type of tremor characterized by a combination of rest, postural, and action tremors that predominantly affects the proximal limbs. This symptom is named after the British neurologist Gordon Holmes, who described a series of cases of an unusual variant of tremulous hyperkinesis in 1904. The article discusses the pathogenesis issues of the development of this condition and provides clinical criteria for Holmes tremor. This is a rather rare symptom, there are no data on large studies of this disorder in the literature, and it is mainly described in small series of clinical cases. The efficacy of Akatinol Memantine in the treatment of post-stroke speech disorders is discussed, and the rationale for prescribing this drug in the management of patients with post-stroke speech disorders is presented.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, stroke, Holmes tremor, dysarthria, aphasia, memantine

For citation: Obukhova A.V., Koberskaya N.N., Artemev D.V. Motor-speech disorders in a patient with a vertebrobasilar stroke affected by coronavirus infection (clinical observation). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):154–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-154-162>.

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

ВВЕДЕНИЕ

С момента объявления Всемирной организацией здравоохранения пандемии COVID-19 в литературе стало появляться все больше свидетельств о развитии неврологических осложнений со стороны как центральной, так и периферической нервной системы. И хотя в клинической картине заболевания преобладают респираторные симптомы, поражения со стороны нервной системы в ряде случаев являются более значимыми и опасными. Развитие у пациентов с COVID-19 острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), преимущественно в виде ишемического инсульта (ИИ), представляет грозное осложнение, которое возникает, по данным различных исследований, у 2–6% госпитализированных больных [1].

Рассматривается несколько потенциальных механизмов, определяющих взаимосвязь ИИ и COVID-19. При тяжелом течении инфекции имеется высокий риск развития массивной воспалительной реакции (цитокиновый штурм), что сопровождается гиперкоагуляцией, эндотелиальной дисфункцией и ведет к повышенному риску тромботического поражения церебральных артерий [2, 3]. В данном контексте отдельно рассматривается рост количества инсультов у пациентов младше 50 лет, ранее не имевших факторов риска цереброваскулярных заболеваний [4]. У этой категории пациентов инсульт чаще классифицируется как криптогенный, что, возможно, связано с приобретенной гиперкоагуляцией [5]. С другой стороны, пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску других сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность, предсердные аритмии, венозные тромбозы, что повышает риск развития ИИ [6].

Большинство исследователей указывают, что факторами риска развития ИИ у госпитализированных больных являются пожилой возраст, тяжелое течение COVID-19, наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, а также выраженные воспалительные и коагуляционные нарушения (повышение уровня С-реактивного

белка и D-димера соответственно) [7–9]. Временной интервал от появления первых симптомов коронавирусной инфекции до развития инсульта составляет в среднем 10 дней. За год пандемии было проанализировано большое количество клинических случаев развития ИИ. Можно отметить, что частота развития инсульта в начале 2020 г. была несколько выше, чем в настоящее время. Это может объясняться введением протокола антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким уровнем D-димера, что привело к снижению частоты тромботических осложнений [10].

Мы представляем клинический случай развития ИИ в вертебробазилярном бассейне на фоне коронавирусной инфекции. Особенностью данного случая является отставленное развитие у пациента редкого двигательного расстройства в виде трепора Холмса и сочетанных речевых нарушений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 65 лет, из анамнеза известно, что заболел остро, когда появился кашель, общая слабость, повышение температуры тела до 39 °C. Первый анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 был отрицательным, но на компьютерной томографии (КТ) легких была диагностирована пневмония. Амбулаторно принимал жаропонижающие средства. В связи с сохранением гипертермии, наличием кашля и умеренной одышки через неделю был госпитализирован в городской стационар. При поступлении: сознание ясное, температура 37,8 °C, частота дыхательных движений 20 в минуту, насыщение крови кислородом (SPO₂) 95%, дыхание ослаблено, хрипов нет. Артериальное давление (АД) 151/92 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 130 уд./мин., пульс 106 д./мин., дефицит пульса составлял 24 д./мин. Ритм сердца нарушен, тоны сердца приглушенные, мерцательная аритмия. Сердечного шума нет.

Со слов пациента, периодически отмечает подъемы АД до 180/90 мм рт. ст., принимает Капотен по требованию.

Постоянной терапии по поводу АГ не получает. Отмечал перебои в работе сердца, но не обследовался. 25 лет назад оперирован по поводу прободной язвы желудка. Имеет варикозное расширение вен нижних конечностей.

КТ органов грудной полости при поступлении в стационар: полисегментарно по всем отделам легких (справа больше) отмечены многочисленные мелко- и среднекалиберные участки низко- и среднеплотного «матового стекла», с ретикулярными изменениями структуры, участками тяжистой консолидации и уплотнения с нарастанием выраженности в каудальном направлении, занимающие до 20–25% паренхимы правого, 15% левого легкого. Заключение: картина 2-сторонней интерстициальной, вероятно, вирусной пневмонии. КТ-1.

КТ органов грудной полости через 5 дней лечения в стационаре: отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров ранее определявшихся участков уплотнения легочной ткани инфильтративного характера по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями разной степени выраженности, появления новых участков уплотнения легочной ткани инфильтративного характера по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями, вовлеченность легочной паренхимы увеличилась до 75% справа и 80% слева, в остальном картина прежняя. Заключение: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятнее всего, вирусного генеза, КТ-4. По сравнению с исследованием от 01.12.2020 – отрицательная динамика.

Лабораторные исследования: анализ крови при поступлении: Д-димер – 425 нг/мл (норма – 0–500 нг/мл), глюкоза – 8,1 ммоль/л (норма – 4,2–6,4 ммоль/л), через 5 дней глюкоза – 7,7 ммоль/л; С-реактивный белок: при поступлении – 20,10 мг/л (норма – 0–5 мг/л), через 5 дней – 36,7 мг/л, через 7 дней – 10 мг/л, через 12 дней – 1,9 мг/л.

Дополнительные исследования: допплер-эхокардиография – патологические турбулентные потоки в полостях сердца. Исследование затруднено вследствие высокой ЧСС (150–155 уд./мин.).

В стационаре получал терапию: бисопролол, лозартан, апиксабан, парацетамол 1000 мг внутривенно капельно однократно в день поступления, фавипиравир 1600 мг в день поступления, затем в течение недели по 600 мг 2 раза в день, дексаметазон 8 мг внутривенно 2 раза в день в течение 6 дней, олокизумаб 64 мг подкожно однократно, омепразол 20 мг 1 раз в день постоянно.

На 11-й день болезни утром после сна пациент отметил слабость в правой кисти, не смог взять чашку, пользоваться столовыми приборами. Через 2,5 ч от появления неврологической симптоматики КТ-исследование головного мозга в веществе головного мозга дополнительных объемных образований и свежих очагов патологической плотности не выявило. Пациент был переведен в отделение реанимации, где находился в течение суток, затем переведен в неврологическое отделение для пациентов с ОНМК. В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Память сохранна, критика несколько снижена. Фон настроения снижен. Речь – дизартрия сочетанной формы средней степени выражен-

ности, акустико-мнестическая и моторная эфферентная афазия легкой степени выраженности. Глазные щели асимметричные, слева меньше, зрачки равные, движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет. При взгляде вверх легкое расходящееся косоглазие за счет правого глаза. Нистагма нет. Сглажена правая носогубная складка при осколе, легкая девиация языка влево. Чувствительность на лице не нарушена. Дисфагия, дисфония нет. Глоточный рефлекс сохранен с двух сторон. Правосторонний монопарез в руке 4 балла, в ногах мышечная сила достаточна. Нарушений чувствительности нет. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук асимметричные, справа больше, с ног рефлексы равные, снижены. Симптом Бабинского отрицательный с 2 сторон. Координаторные пробы с дисметрией и интенционным тремором в правых конечностях. В позе Ромберга отклоняется назад и вправо. Походка атактическая, на широкой базе, замедленная. Функции тазовых органов контролирует.

Инструментальные исследования: на 4-е сутки от появления неврологической симптоматики на КТ головного мозга в правой гемисфере мозжечка определяется зона пониженной плотности 33 × 36 мм без четких контуров. Заключение: картина подострого инсульта в правой гемисфере мозжечка.

При повторном КТ легких объем пораженной паренхимы правого легкого составил 55–60%, левого – 65%. КТ-3.

При ультразвуковой допплерографии магистральных артерий головы обнаружены признаки атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимый стеноз (до 40%) общей сонной артерии слева.

На основании неврологической симптоматики, данных нейровизуализации у пациента был диагностирован ИИ в вертебробазилярном бассейне, кардиоэмболический подтип с правосторонним монопарезом руки и вестибуло-атактическим синдромом. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь 3-й ст, риск 4 сердечно-сосудистых осложнений, нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий вне пароксизма. Сопутствующее заболевание: перенесенная новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией, тяжелое течение КТ-4 с исходом в КТ-3.

В неврологическом отделении к ранее проводимой терапии был добавлен Клексан 8000 анти-Ха МЕ подкожно 2 раза в день, Аспирин 100 мг 1 раз в день. По стабилизации и получении двух отрицательных мазков ПЦР пациент был выписан на самоизоляцию и амбулаторное лечение. На фоне проводимого комплексного лечения в неврологическом статусе отмечается нарастание силы в правой руке, улучшилась походка и координация движений, ходит без опоры.

Через 3 мес. пациент обращается в клинику нервных болезней по поводу появления грубого и дезадаптирующего дрожания в правой руке. Со слов пациента, после выписки из стационара сохранялось легкое дрожание в правой руке при нагрузке, но пациентправлялся с различной бытовой деятельностью (кормил ребенка с ложки), через

месяц отметил нарастание дрожания, которое стало беспокоить и в покое. На момент осмотра сознание ясное, ориентирован в месте, времени и собственной личности правильно. Глазные щели симметричные, движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет. Нистагма нет. Лицо симметрично. Чувствительность на лице не нарушена. Дизартрия, дисфония. Отмечает поперхивания при употреблении жидкой пищи. Глоточный рефлекс сохранен с двух сторон. Мышечная сила в конечностях достаточна. Отмечается мышечная гипотония в правой руке. Гипокинезии в пробах не выявлено. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук асимметричные, справа выше, с ног рефлексы равные, снижены. Симптом Бабинского отрицательный с 2 сторон. Нарушений чувствительности нет. Координаторные пробы с дисметрией и интенционным трепетом в правых конечностях. В правой руке отмечается крупноамплитудный, низкочастотный трепет покоя, постуральный и грубый интенционный трепет. Справа выявляется дисдиадохокинез, дисметрия. В позе Ромберга устойчив. Походка неуверенная, база ходьбы несколько расширена, tandemная ходьба невозможна. Функции тазовых органов контролирует.

При нейропсихологическом исследовании: пациент праворукий, семейное левшество отрицает, жалобы на нарушение речи («трудно говорить»). Пациент в ясном сознании, контактен, ведет себя адекватно ситуации обследования. Ориентировка во времени, месте и собственной личности сохранена. При исследовании отмечается истощаемость, замедление темпа деятельности, флюктуация внимания. Произвольная регуляция деятельности сохранна.

Память: выявляются легкие модально-неспецифические нарушения в виде повышенной тормозимости следа памяти интерференцией (на всех уровнях семантической организации), введение стратегии запоминания и подсказок при воспроизведении полностью нормализуют память. Тест на запоминание и воспроизведение 12 слов: непосредственное воспроизведение $8 + 4 = 12$ слов, отсроченное воспроизведение $8 + 4 = 12$ слов. Посторонних вплетений не отмечалось. Зрительная память по Бентону снижена в большей степени из-за фрагментарности восприятия – 12 из 15 (при норме 14–15). Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке в пределах нормы – $6 + 4 = 10$ (норма 9–10).

Речь: спонтанная речь фразовая, правильная, речевая активность достаточная. В собственной речи отмечается отсутствие плавных артикуляторных переходов внутри слова, тенденция к послоговому произнесению. Изолированно пациент произносит звуки всех групп, но при увеличении речевой нагрузки отмечается смазанность и нечеткость речи. Просодия речи нарушена. Легкая дисфония. Речь интонационно слажена. Объем артикуляционных движений языка неполный. Саливация усиливается при речевой нагрузке. На момент осмотра характер речевых нарушений – дизартрия. Бегłość речи снижена: называние литературных ассоциаций – 14 слов, категориальных ассоциаций – 7 слов. В речи отмечаются редкие литературные персеверации (остаточные явления эфферентной моторной афазии?). Пациенту доступно понимание сложных фраз, логико-грамматических конструкций,

пословиц и метафор. Номинативная функция речи сохранена. Чтение осуществляется в среднем темпе, понимание прочитанного доступно. Письмо правой рукой затруднено из-за трепета, пишет левой рукой. Макрография. Звукобуквенный анализ не нарушен.

Праксис: орально-артикуляционный праксис не нарушен. Символический праксис без особенностей. Мануальный кинестетический праксис – пробы выполняет верно. Отмечаются умеренные трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис, нарушение порядка в серии движений, замены стереотипом. Конструктивный праксис (рисование геометрических фигур) без патологии. Тест рисования часов: 9 баллов из 10 (норма).

Гнозис: сохранен. Мысление не нарушено. Серийный счет сохранен. Графомоторная проба не нарушена.

При тестировании по Краткой шкале психического статуса пациент набрал максимум 30 баллов, при тестировании по шкале оценки лобной дисфункции – 16 баллов (норма 16–18 баллов). Тест соединения цифр выполнил за 49 с (норма – 47 с), тест соединения цифр и букв – за 156 с (норма – 75 с), допустив при этом 2 ошибки (сбивался с программы).

Таким образом, можно говорить о нарушении нейродинамического компонента психической деятельности, менее выраженных нарушениях управляющих функций и речевых нарушениях, представленных в большей степени дизартрией.

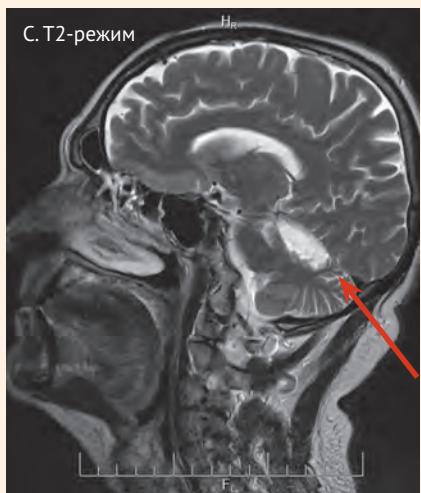
Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (рис.). В левой лобной доле определяются очаги умеренно повышенного на DWI $b1000$ и T2-FLAIR MP-сигнала: два сливающихся в белом веществе (семиовальном центре) общими размерами 11×6 мм, кортикально в верхнем отделе прецентральной извилины – до 7 мм. В правой гемисфере мозжечка определяется участок энцефаломалии объемом около 7 см^3 . В белом веществе больших полушарий отмечается единичные глиозные очаги сосудистого генеза. Желудочковая система не расширена, не деформирована. Хиазмально-селярная область, гипофиз не изменены. Срединные структуры не смещены. Субарахноидальное пространство умеренно расширено в области лобных и теменных борозд. Базальные цистернальные пространства не расширены. Краиновертебральный переход без особенностей. Заключение: перенесенные лакунарные инфаркты в левой лобной доле (ранний восстановительный период), формирующиеся кистозно-глиозные изменения правой гемисфера мозжечка постинсультного генеза. Минимальная церебральная микроангиопатия.

Клинический диагноз: состояние после ИИ в вертебробазилярном бассейне кардиоэмболической природы с вестибуло-атактическим синдромом, дизартрией, осложненным отставленным развитием гиперкинетического синдрома (трепета Холмса). Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4 сердечно-сосудистых осложнений, нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий вне пароксизма.

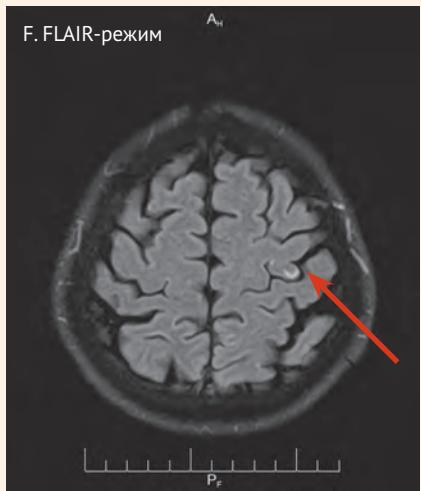
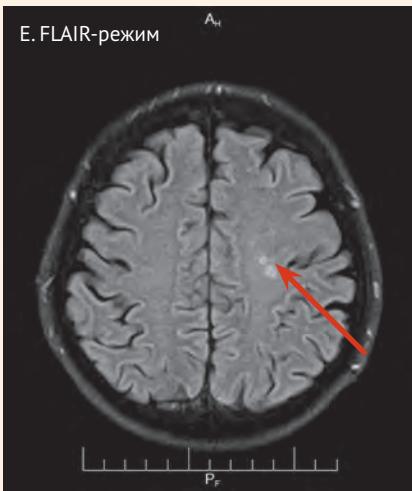
Рекомендовано продолжить прием препаратов: лозартан 25 мг 2 раза в день, бисопролол 2,5 мг утром,

Рисунок. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента К.

Figure. Magnetic resonance imaging of the brain of patient K.



Стрелкой указана зона инфаркта в бассейне правой верхней мозжечковой артерии



Стрелками указаны зоны инфарктов в бассейне правой верхней мозжечковой артерии (D) и центральных корковых ветвей левой средней мозговой артерии (E, F)

аторвастатин 10 мг вечером, ривароксабан 20 мг вечером. Для коррекции трепора Холмса рекомендован прием топирамата, начиная с 25 мг на ночь, с постепенным повышением дозы. Одновременно, в связи с наличием речевого дефекта, пациенту был рекомендован прием Акагинола Мемантина по схеме: 1-я неделя – по 5 мг утром однократно, 2-я неделя – по 10 мг утром однократно, 3-я неделя – по 15 мг утром однократно и с 4-й недели – по 20 мг утром однократно.

Через 2 нед. пациент отметил небольшое уменьшение трепора, однако при этом наросла нечеткость речи, что было расценено как побочный эффект топирамата. Было решено продолжить назначенную терапию и оценить ее эффективность по достижении терапевтической дозы Акагинола Мемантина. Еще через месяц доза топирамата составила 25 мг 2 раза в день, а Акагинола – 20 мг 1 раз в день утром, пациент отметил улучшение в виде снижения амплитуды трепора, нарастание повседневной активности и значительное улучшение речи (сохранилась легкая сма-

занность речи при длительной речевой нагрузке). В связи с небольшим периодом наблюдения мы посчитали преждевременным считать окончательной оценки терапии, требуется более длительное наблюдение за пациентом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай позволяет обсудить несколько вопросов. Первый вопрос касается причинно-следственных взаимоотношений ИИ и COVID-19. С нашей точки зрения, у данного пациента сама коронавирусная инфекция не явилась предопределяющей причиной сосудистой катастрофы. По всей видимости, COVID-19 способствовал декомпенсации сопутствующих факторов риска, имеющихся у больного. Из анамнеза известно, что больной не получал терапию по поводу АГ и не придавал значения эпизодам нарушения сердечного ритма. Возможно, тяжелое течение инфекционного заболевания послужило триггером патологического процесса, приведшего к кардиоэм-

болическим инсульту. COVID-19-связанная сердечная аритмия была впервые описана D. Wang et al., которые сообщили о ее развитии у 17% из 138 пациентов, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции [11]. В дальнейшем многие исследователи отмечали развитие аритмий у пациентов с тяжелым течением инфекции, обсуждая различные механизмы аритмогенеза, включающие гипоксию, вызванную прямым вовлечением легочной ткани, ишемию миокарда, электролитные нарушения и побочные эффекты лекарственных препаратов [12–14].

Второй вопрос касается отставленного развития необычного двигательного расстройства – тремора Холмса (TX) после перенесенного инсульта. TX – необычный вид тремора, характеризующийся сочетанием тремора покоя, постурального и интенционного тремора. Сочетание всех видов тремора послужило возникновению неформального определения этого гиперкинеза – «тремор треморов». Дрожание характеризуется низкой частотой, обычно 3–4,5 Гц, большой амплитудой, нерегулярностью и вовлечением не только дистальных, но и в значительной степени проксимальных отделов конечности. Обычно данный гиперкинез наблюдается в одной руке и нередко сопровождается дисметрией и дисдиадохокинезом. TX – достаточно редкий симптом, поэтому в литературе отсутствуют описания крупных исследований этого расстройства, в основном он описывается в небольших сериях клинических случаев.

Согласно консенсусному заключению Общества двигательных расстройств (Movement Disorders Society, MDS) по тремору от 1998 г., выделены следующие критерии TX [15]:

- тремор покоя и действия нерегулярного характера. Может отмечаться постуральный тремор. Тремор не так ритмичен, как другие виды тремора;
- низкая частота, обычно менее 4,5 Гц;
- отставленная во времени манифестация (от 4 нед. до 2 лет) по отношению к моменту повреждения (например, ОНМК).

Таким образом, тремор, имеющийся у нашего пациента, соответствует всем критериям TX.

Название этого тремора долгое время было предметом споров, употреблялись следующие термины – «рубральный тремор», «мезенцефальный тремор», «таламический тремор», однако использование названия анатомических структур нередко вводило в заблуждение, так как в литературе появлялось все больше описаний феноменологически сходного тремора при поражениях различной локализации. Чтобы избежать названий, включающих топографическое описание, был окончательно утвержден термин «тремор Холмса». Именно Gordon Holmes в 1904 г. описал серию пациентов с низкочастотным тремором, имеющимся в покое и усиливающимся при удержании позы и при движении. Существует мнение, что сходный тремор был описан еще раньше, в 1898 г., Moriz Benedikt как вторичный по отношению к инфаркту среднего мозга [16].

Наиболее крупный ретроспективный анализ TX был опубликован в 2016 г. [17], где была проанализирована медицинская документация из нескольких неврологических клиник, специализирующихся на изучении экстрапирамидных расстройств, почти за 20 лет. Было выявлено

29 пациентов с TX, наиболее частыми причинами развития которого были цереброваскулярные заболевания – 48,3% (ишемические или геморрагические), черепно-мозговая травма – 17,24%, другие причины – 34,5%. Среди других причин отмечались рассеянный склероз, оппортунистические инфекции на фоне синдрома иммунодефицита, опухоли. У всех пациентов отмечалось по крайней мере одно ассоциированное неврологическое проявление, среди которых наиболее частыми были: гемипарез у 18 (62%), атаксия у 15 (51,7%), гипестезия у 8 (27,58%), дизартрия (24,1%) и дистония у 7 (24,1%) с вовлечением той же области тела, что и тремор. Что касается черепно-мозговой иннервации, чаще (24,1%) отмечалось поражение глазодвигательного нерва. Количество ассоциированных неврологических проявлений у каждого больного варьировало от 1 до 5. Вне зависимости от этиологии повреждения нейровизуализационное исследование в подавляющем большинстве случаев (82,7% пациентов) выявляло поражение таламуса, среднего мозга или мозжечка [17, 18], реже встречалось поражение моста или продолговатого мозга [19].

Патофизиология TX не вполне ясна, очевидно, что этот гиперкинез имеет много общего как с паркинсоническим, так и с мозжечковым тремором. Длительное время считалось, что TX является результатом сочетанного нарушения нигростриарной дофаминергической системы (ответственной за тремор покоя) и поражения мозжечково-таламических связей (ответственных за тремор действия, в том числе интенционный) [15, 20]. Однако позже в ряде работ с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ, анг. Single-photon emission computed tomography – SPECT) было показано, что пресинаптическое повреждение дофаминергического пути не является облигатным для развития TX, а в этих случаях отсутствовал эффект от приема препаратов леводопы [21].

Как уже говорилось, анализ пациентов с TX выявляет поражения различных анатомических областей. Такую топическую гетерогенность можно объяснить тем, что данный симптомокомплекс связан с вовлечением в патологический процесс одного или нескольких нейрональных контуров (кругов), т. е. с функциональными нарушениями в нескольких нейронных сетях [22, 23]. В этом контексте представляет интерес описание случая TX, при котором удалось визуализировать два нейрональных пути и их одностороннее нарушение в результате ипсилатерального кровоизлияния в ствол мозга. Нейровизуализационное исследование (ОФЭКТ и диффузионно-тензорная МРТ) пациентки с TX, возникшим спустя 9 мес. после перенесенного pontинного и мезенцефального кровоизлияния, вызванного каверномой, продемонстрировало не только наличие дофаминергического дефицита в базальных ганглиях, но и нарушения в ипсилатеральном медиальном пучке переднего мозга, проекционных путей верхней и средней ножек мозжечка [23].

Одним из функциональных кругов, которому придается ключевое значение в генезе TX, является треугольник Гиейна – Молларе, представляющий собой систему, образованную зубчатыми ядрами мозжечка, красными ядрами среднего мозга, нижними ядрами оливы продолговатого

мозга и связывающими их волокнами (денто-рубро-оливарный путь) [24]. Наличие латентного периода между возникновением очага поражения и манифестацией трепора свидетельствует о перестройке центральных путей и роли патологической пластичности мозга в патогенезе ТХ [25].

В приведенном клиническом случае у пациента развились сочетанные речевые нарушения в виде акустико-мнестической, эfferентной моторной афазии и дизартрии. На момент осмотра через 3 мес. после ИИ афатические расстройства в большей степени регрессировали, сохранялись лишь остаточные легкие проявления эfferентной моторной афазии в виде редких латеральных персевераций. Явления дизартрии сохранялись и дезадаптировали пациента. В составе специфической терапии речевых нарушений больному был назначен Акатинол Мемантин, неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов.

Различные фармакологические препараты, используемые при лечении речевых нарушений, воздействуют непосредственно на речевой дефект или опосредованно за счет улучшения внимания и (или) рабочей памяти, необходимых для нормального речевого функционирования. Возбуждающим нейромедиатором в ЦНС является глутамат. При ишемических поражениях головного мозга нарушается регуляция уровня глутамата, что приводит к гибели нейронов. Особенно важным этот момент становится в зоне ишемической полутени. Применение определенных препаратов позволяет воздействовать на глутаматные рецепторы и восстановить физиологическое равновесие уровня глутамата в синапсах [26]. Мемантин в клинически значимой дозе увеличивал уровень нейротрофического фактора в лимбической коре. Этот эффект был выше при более высоких дозах мемантина. Таким образом, в исследованиях на животных его безопасность была установлена и подтверждена клинически [27]. A. Dogan et al. показали эффективность мемантина для предупреждения повреждения нейронов в случае очаговой церебральной ишемии. В этом исследовании у крыс вызывалась окклюзия средней мозговой артерии в течение одного часа. 20 мг/кг мемантина или физиологического раствора (группа контроля) инъектировали внутрибрюшно через 5 мин. после индукции ишемии. Введение мемантина 20 мг/кг статистически значимо уменьшало объем ишемического повреждения ($p < 0,01$) [28].

В исследовании, проведенном C. Volbracht et al., нейропротективные свойства мемантина были подтверждены на различных моделях эксайтотоксичности *in vitro* и *in vivo*. Как и ожидалось, мемантин оказал защитное действие в отношении нейронов в органотипических срезах гиппокампа или диссоциированных культурах от прямой индуцированной NMDA эксайтотоксичности. Тем не менее более низкие концентрации мемантина были также эффективны в нейронных (кортикальные нейроны и мозжечковые клетки) моделях стресса, вызывающих стимуляцию выделения эндогенного глутамата. Кроме того, мемантин уменьшал летальность и повреждение головного мозга *in vivo* в модели неонатальной гипоксии-ишемии [29].

Клинический опыт использования Акатинола Мемантина в восстановительном периоде ОНМК был представлен

в работе В.А. Парфенова и др. [30]. У пациентов, принимавших Акатинол Мемантин, отмечался более быстрый и выраженный регресс когнитивных расстройств по всем используемым нейропсихологическим тестам по сравнению с контрольной группой. Приведенные данные согласуются с предположением о том, что использование Акатинола Мемантина в восстановительном периоде после ИИ способствует не только уменьшению выраженности когнитивных расстройств, но и в целом регрессу инвалидизации вследствие неврологических нарушений [30].

При обсуждении нашего клинического случая особый интерес представляет работа, проведенная Е.В. Лукьянюк и др., где было показано выраженное влияние Акатинола Мемантина на восстановление высших психических функций, в том числе и речи, у пациентов с левополушарными инсультами [31]. Через 1,5 мес. приема препарата пациенты достигали пика улучшения, что выражалось в максимальном приросте баллов по данным нейропсихологического тестирования, показателям спектрального анализа электроэнцефалографии и уровня постоянных потенциалов мозга. Наибольший прирост баллов наблюдался при нарушении речевых доминантных функций по сравнению с невербальными и субдоминантными функциями. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что Акатинол Мемантин наиболее эффективен при максимально раннем назначении после мозговой катастрофы. По всей видимости, своевременно начатая комплексная терапия с применением Акатинола Мемантина активирует резервные возможности пораженного полушария [31–33].

Эффективность мемантина в отношении речевых функций была показана и у детей при ювенильной миоклонической эпилепсии. В исследовании Д.Е. Зайцева и др. наиболее значимыми результатами медикаментозного лечения Акатинолом Мемантином задержки психоречевого развития у детей с ювенильной миоклонической эпилепсией явилось улучшение речевой функции, а именно улучшение звукопроизношения и уменьшение темповых нарушений речи [34], что согласуется с положительным эффектом в отношении звукопроизношения и у нашего пациента. Следовательно, вполне оправданным является использование Акатинола Мемантина в комплексной терапии постинсультных речевых нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье рассматривается клинический случай, когда коронавирусная инфекция послужила триггером развития ОНМК у пациента, не получавшего профилактическую терапию при наличии нескольких сосудистых факторов риска. Особый интерес представляет возникновение в отставленном периоде редкого гиперкинетического расстройства – трепора Холмса. Помимо этого, необходимо отметить положительное влияние Акатинола Мемантина на речевые нарушения, развившиеся у пациента после ИИ.



Поступила / Received 23.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2021

Принята в печать / Accepted 20.05.2021

Список литературы

- Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Klok F.A., Kruij MJ.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>.
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Ornello R., Sacco S. Ischemic Stroke Epidemiology During the COVID-19 Pandemic: Navigating Uncharted Waters With Changing Tides. *Stroke.* 2020;51(7):1924–1926. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030791>.
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F., Aytac E., Borhani-Haghghi A., Ciccone A. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;15(5):540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C., Ay H., Liebeskind D.S., Kase C.S. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–458. <https://doi.org/10.1159/000509581>.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. (Erratum in: *JAMA.* 2021;325(11):1113.)
- Dherange P., Lang J., Qian P., Oberfeld B., Sauer W.H., Koplan B., Tedrow U. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1193–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.002>.
- Преображенская И.С. Неврологические проявления COVID-19. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(23):50–55. Режим доступа: https://umedpr.ru/articles/neurologicheskie_proyavleniya_covid19.html.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Соколов М.А., Измайлова И.А., Тарамакин Р.Б. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. *Медицинский совет.* 2020;(8)18–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-18-25>.
- Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl. 3):2–23. <https://doi.org/10.1002/mds.870131303>.
- Deuschl G., Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord.* 2002;17(3 Suppl.):S41–S48. <https://doi.org/10.1002/mds.10141>.
- Raina G.B., Cersosimo M.G., Folgar S.S., Giugni J.C., Calandra C., Pavio J.P. et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology.* 2016;86(10):931–938. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002440>.
- Brittain J.S., Jenkinson N., Holland P., Joudi R.A., Green A.L., Aziz T.Z. Development of Holmes' tremor following hemi-cerebellar infarction.
- Mov Disord.* 2011;26(10):1957–1959. <https://doi.org/10.1002/mds.23704>.
- Dogan A., Eras M.A., Rao V.L., Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s007010050491>.
- Gajos A., Bogucki A., Schinwelski M., Soltan W., Rudzińska M., Budrewicz S. et al. The clinical and neuroimaging studies in Holmes tremor. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(5):360–366. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01319.x>.
- Gajos A., Budrewicz S., Koszewicz M., Bieńkiewicz M., Dąbrowski J., Kuśmierk J. et al. Is nigrostriatal dopaminergic deficit necessary for Holmes tremor to develop? The DaTSCAN and IBZM SPECT study. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(11):1389–1393. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1780-1>.
- Joutsa J., Shih L.C., Fox M.D. Mapping holmes tremor circuit using the human brain connectome. *Ann Neurol.* 2019;86(6):812–820. <https://doi.org/10.1002/ana.25618>.
- Seidel S., Kasprian G., Leutmezer F., Prayer D., Auff E. Disruption of nigrostriatal and cerebellothalamic pathways in dopamine responsive Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):921–923. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.146324>.
- He J.M., He J., Lin H.X., Wang N., Lin Y. Holmes tremor with impairment of the Guillain–Mollaret triangle following medullar hemorrhage. *Neuro Sci.* 2018;39(7):1305–1306. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3289-2>.
- Илларионин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. *Дрожательные гиперкинезы.* М.: Атмосфера; 2011. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/drozhatelye-giperkinezы>.
- Wilcock G.K. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol.* 2003;2(8):503–505. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00486-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00486-1).
- Jain K.K. *The Handbook of Neuroprotection.* Springer Science+Business Media; 2011. 857 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9465-6>.
- Dogan A., Eras M.A., Rao V.L., Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s007010050491>.
- Volbracht C., van Beek J., Zhu C., Blomgren K., Leist M. Neuroprotective properties of memantine in different in-vitro and in-vivo models of excitotoxicity. *Eur J Neurosci.* 2006;23(10):2611–2622. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04787.x>.
- Парфенов В.А., Чердак М.А., Вахнина Н.В., Вербицкая С.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврология,нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(25):17–22. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2504>.
- Лукьянин Е.В., Малюкова Н.Г., Шкловский В.М., Саядян Х.С. Опыт применения акатинола мемантина в резидуальном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(12–2):28–33. <https://www.mediasphera.ru/Issues/zhurnal-neurologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/12/031997-72982010125>.
- Коберская Н.Н. Коррекция постинсультных речевых нарушений у пациента с кардиальной и цереброваскулярной патологией. *Эффективная фармакотерапия. Неврология.* 2016;4(20–29). Режим доступа: https://umedpr.ru/articles/korrektsiya_postinsultnykh_rechevykh_narusheniy_u_patsienta_s_kardialnoy_i_tserebrovaskulyarnoy_pato.html.
- Коберская Н.Н. Постинсультные нарушения речи: современные подходы к терапии афазий. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(3):225–235. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-225-235>.
- Макаров И.В., Зайцев Д.Е. *Психические расстройства при эпилепсии у детей (диагностика и лечение).* СПб.; 2006. 27 с.

References

- Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Klok F.A., Kruij MJ.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>.
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Ornello R., Sacco S. Ischemic Stroke Epidemiology During the COVID-19 Pandemic: Navigating Uncharted Waters With Changing Tides. *Stroke.* 2020;51(7):1924–1926. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030791>.
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F., Aytac E., Borhani-Haghghi A., Ciccone A. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;15(5):540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C., Ay H., Liebeskind D.S., Kase C.S. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–458. <https://doi.org/10.1159/000509581>.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. (Erratum in: *JAMA.* 2021;325(11):1113.)
- Dherange P., Lang J., Qian P., Oberfeld B., Sauer W.H., Koplan B., Tedrow U. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1193–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.002>.
- Преображенская И.С. Неврологические проявления COVID-19. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(23):50–55. Режим доступа: https://umedpr.ru/articles/neurologicheskie_proyavleniya_covid19.html.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Соколов М.А., Измайлова И.А., Тарамакин Р.Б. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. *Медицинский совет.* 2020;(8)18–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-18-25>.
- Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl. 3):2–23. <https://doi.org/10.1002/mds.870131303>.
- Deuschl G., Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord.* 2002;17(3 Suppl.):S41–S48. <https://doi.org/10.1002/mds.10141>.
- Raina G.B., Cersosimo M.G., Folgar S.S., Giugni J.C., Calandra C., Pavio J.P. et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology.* 2016;86(10):931–938. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002440>.
- Brittain J.S., Jenkinson N., Holland P., Joudi R.A., Green A.L., Aziz T.Z. Development of Holmes' tremor following hemi-cerebellar infarction.
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Ornello R., Sacco S. Ischemic Stroke Epidemiology During the COVID-19 Pandemic: Navigating Uncharted Waters With Changing Tides. *Stroke.* 2020;51(7):1924–1926. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030791>.
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F., Aytac E., Borhani-Haghghi A., Ciccone A. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;15(5):540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.

9. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
10. Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C., Ay H., Liebeskind D.S., Kase C.S. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–458. <https://doi.org/10.1159/000509581>.
11. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. (Erratum in: *JAMA.* 2021;325(11):1113.)
12. Dherange P., Lang J., Qian P., Oberfeld B., Sauer W.H., Koplan B., Tedrow U. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1193–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.002>.
13. Preobrazhenskaya I.S. Neurological Manifestations of COVID-19. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(23):50–55. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/neurologicheskie_povyavleniya_covid19.html.
14. Pizova N.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Sokolov M.A., Izmaylov I.A., Taramakin R.B. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(8):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/https://doi.org/10.21518/2079-701X2020-8-20-27>.
15. Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;(13 Suppl. 3):2–23. <https://doi.org/10.1002/mds.870131303>.
16. Deuschl G., Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord.* 2002;17(3 Suppl.):S41–S48. <https://doi.org/10.1002/mds.10141>.
17. Raina G.B., Cersosimo M.G., Folgar S.S., Giugni J.C., Calandra C., Pavolio J.P. et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology.* 2016;86(10):931–938. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002440>.
18. Brittain J.S., Jenkinson N., Holland P., Joudi R.A., Green A.L., Aziz T.Z. Development of Holmes' tremor following hemi-cerebellar infarction. *Mov Disord.* 2011;26(10):1957–1959. <https://doi.org/10.1002/mds.23704>.
19. Dogan A., Eras M.A., Rao V.L., Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s007010050491>.
20. Gajos A., Bogucki A., Schinwelski M., Soltan W., Rudińska M., Budrewicz S. et al. The clinical and neuroimaging studies in Holmes tremor. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;122(5):360–366. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01319.x>.
21. Gajos A., Budrewicz S., Koszewicz M., Bieńkiewicz M., Dąbrowski J., Kuśmierk J. et al. Is nigrostriatal dopaminergic deficit necessary for Holmes tremor to develop? The DaTSCAN and IBZM SPECT study. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(11):1389–1393. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1780-1>.
22. Joutsa J., Shih L.C., Fox M.D. Mapping holmes tremor circuit using the human brain connectome. *Ann Neurol.* 2019;86(6):812–820. <https://doi.org/10.1002/ana.25618>.
23. Seidel S., Kasprian G., Leutmezer F., Prayer D., Auff E. Disruption of nigrostriatal and cerebellothalamic pathways in dopamine responsive Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):921–923. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.146324>.
24. He J.M., He J., Lin H.X., Wang N., Lin Y. Holmes tremor with impairment of the Guillain-Mollaret triangle following medullar hemorrhage. *Neurol Sci.* 2018;39(7):1305–1306. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3289-2>.
25. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. *Trembling hyperkinesis.* Moscow: Atmosfera; 2011. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/drozhatelye-giperkinezey>.
26. Wilcock G.K. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol.* 2003;2(8):503–505. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00486-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00486-1).
27. Jain K.K. *The Handbook of Neuroprotection.* Springer Science+Business Media; 2011. 857 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9465-6>.
28. Dogan A., Eras M.A., Rao V.L., Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s007010050491>.
29. Volbracht C., van Beek J., Zhu C., Blomgren K., Leist M. Neuroprotective properties of memantine in different in-vitro and in-vivo models of excitotoxicity. *Eur J Neurosci.* 2006;23(10):2611–2622. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04787.x>.
30. Parfenov V.A., Cherdak M.A., Vakhnina N.V., Verbitskaya S.V., Nikitina L.Yu. Cognitive impairments in patients with prior ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(25):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2504>.
31. Luk'ianuk E.V., Mal'ukova N.G., Shklovskii V.M., Saadian Kh.S. The use of akatinol memantine in the residual phase of stroke. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(12–2):28–33. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psichiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/12/031997-72982010125>.
32. Koberskaya N.N. Correction of Post-Stroke Speech Disorders in Patient with Cardiac and Cerebrovascular Pathology. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya = Effective Pharmacotherapy. Neurology.* 2016;(4):20–29. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/korrektsiya_postinsultnykh_rechevykh_narusheniy_u_patsienta_s_kardialnoy_i_tserebrovaskulyarnoy_pato.html.
33. Koberskaya N.N. Post-stroke speech disorders: modern approaches to the treatment of aphasia. *Rossiyskiy zhurnal geriatriceskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(3):225–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-225-235>.
34. Makarov I.V., Zaytsev D.E. *Mental disorders in children who have epilepsy (diagnosis and treatment).* St Petersburg; 2006. 27 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

Обухова Анастасия Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. В.Н. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nasta-duk@yandex.ru

Коберская Надежда Николаевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. В.Н. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник, Российской геронтологический научно-клинический центр, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; koberskaya_n_n@mail.ru

Артемьев Дмитрий Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; artemev1966@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasia V. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nasta-duk@yandex.ru

Nadejda N. Koberskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Senior Researcher, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; koberskaya_n_n@mail.ru

Dmitriy V. Artemev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology with Reflexology and Manual Therapy Module, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 1125993, Russia; artemev1966@yandex.ru

Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение

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

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

В.Л. Голубев, ORCID: 0000-0003-0842-8557, vlgol_59@mail.ru

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

Резюме

Описан клинический случай пациентки с хронической неспецифической болью в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнией, показан современный подход к ведению данной категории пациентов. К хронизации БНЧС приводят т.н. желтые флаги – факторы, которые способствуют центральной сенситизации боли. В представленном клиническом случае были выявлены наиболее распространенные «желтые флаги»: инсомния, катастрофизация боли, ограничительное «болевое» поведение, тревожность. В практической деятельности часто не обращают внимания на перечисленные факторы, определяют только наличие боли в спине и назначают обезболивающую терапию, что не позволяет добиться эффективного результата. Инсомния распространена среди пациентов с БНЧС, встречается в 47–64% случаев. В условиях пандемии COVID-19 среди населения увеличилась частота развития инсомнии, тревоги и депрессии. На сегодняшний день выявление и лечение перечисленных нарушений особенно актуально при ведении пациентов с хронической неспецифической БНЧС.

Пациентке проводилось лечение, которое включало нелекарственные и лекарственные методы и соответствовало российским и зарубежным клиническим рекомендациям по терапии хронической неспецифической БНЧС и по терапии хронической инсомнии. Нелекарственное лечение состояло из образовательных бесед, рекомендаций по повседневной активности и гигиене сна, когнитивно-поведенческой терапии, майндфулнесс, релаксации, лечебной гимнастики. Перечисленные методы были направлены на снижение катастрофизации боли, физическую и социальную активизацию пациентки. В качестве фармакотерапии применялось нестероидное противовоспалительное средство декскетопрофен по ступенчатой схеме приема. Через 5 дней терапии наблюдалось облегчение боли, через 3 мес. терапии боль в спине регрессировала, сон нормализовался, настроение улучшилось. Данный терапевтический подход показал свою эффективность и безопасность в лечении хронической неспецифической БНЧС и коморбидной хронической инсомнии.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, ломбалгия, инсомния, хроническая боль, диагностика, лечение, НПВС, когнитивно-поведенческая терапия

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А., Голубев В.Л. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение. Медицинский совет. 2021;(10):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-164-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical guidelines for the treatment of chronic nonspecific low back pain and comorbid chronic insomnia: clinical observation

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

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

Valery L. Golubev, ORCID: 0000-0003-0842-8557, vlgol_59@mail.ru

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

Abstract

A clinical case of a patient with chronic nonspecific low back pain and comorbid chronic insomnia is described, and a modern approach to the management of this patient category is shown. So-called yellow flags – factors that contribute to the central sensitization of pain – lead to chronicity of LBP. In the presented clinical case we identified the most common “yellow flags”: insomnia, pain catastrophizing, restrictive “pain” behavior, anxiety. In practice, they often ignore the aforementioned factors, determine only the presence of back pain and prescribe analgesic therapy, which does not allow for an effective result.

Insomnia is prevalent among patients with LBP, occurring in 47-64% of cases. With the COVID-19 pandemic among the population, the incidence of insomnia, anxiety and depression has increased. To date, the identification and treatment of these disorders is particularly relevant in the management of patients with chronic nonspecific LBP.

The patient was treated, which included non-drug and drug methods and complied with Russian and foreign clinical guidelines on the therapy of chronic nonspecific LBP and on the therapy of chronic insomnia. Non-drug treatment consisted of educational talks, recommendations on daily activity and sleep hygiene, cognitive-behavioral therapy, mindfulness, relaxation, and therapeutic gymnastics. The listed methods were aimed at reducing pain catastrophizing, physical and social activation of the patient. The nonsteroidal anti-inflammatory drug dextketoprofen was used as pharmacotherapy according to a step-by-step regimen. After 5 days of therapy pain relief was observed, after 3 months of therapy back pain regressed, sleep normalized, mood improved. This therapeutic approach showed its effectiveness and safety in the treatment of chronic nonspecific LBP and comorbid chronic insomnia.

Keywords: low back pain, lumbodynna, insomnia, chronic pain, diagnosis, treatment, NSAIDs, cognitive behavioral therapy

For citation: Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Golubev V.L. Practical guidelines for the treatment of chronic non specific low back pain and comorbid chronic insomnia: clinical observation. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-164-170>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) – одна из самых распространенных причин обращения к врачу [1]. В поликлиниках Москвы 24,9% пациентов обращаются с жалобой на БНЧС, в 90% случаев боль является неспецифической (скелетно-мышечной) [2]. Хроническая БНЧС – это боль, которая продолжается более 12 нед., значительно снижает качество жизни и функциональную активность [3]. При наличии у пациента хронической БНЧС необходимо провести поиск «желтых флагов» – факторов, которые способствовали хронизации боли. К «желтым флагам» относятся катастрофизация боли, ограничительное «болевое» поведение, тревога, депрессия, insomnia, синдром хронической усталости [3, 4]. В клинической практике часто наблюдается игнорирование перечисленных факторов, из-за чего лечение пациентов с хронической неспецифической БНЧС оказывается неэффективным [2, 5, 6].

Инсомния встречается у 47–64% пациентов с хронической неспецифической БНЧС [7–9]. Инсомния ухудшает течение хронической неспецифической БНЧС, т. к. у пациентов усиливается восприятие боли, повышается риск развития или ухудшения симптомов тревоги и депрессии [10–13]. Выявление insomnia у пациентов с хронической неспецифической БНЧС имеет большое практическое значение. Коррекция нарушений сна позволяет повысить эффективность лечения боли в спине.

Представляем клинический случай ведения пациентки с хронической неспецифической БНЧС и коморбидной хронической insomnia.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н., 52 года, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на умеренную боль (5–6 баллов по визуально-аналоговой шкале) в пояснично-крестцовой области, усиливающуюся при движении, при длительном пребывании

в положении сидя и при ходьбе. Боль распространяется по задней и наружной поверхности левого бедра до колена, в ягодичную область. Боли в спине беспокоят с 30 лет. Ранее эпизоды болей в спине были кратковременные (до 5–7 дней), возникали с частотой 1–2 раза в год. Настоящее обострение боли в спине возникло после поднятия тяжести и неловкого движения (во время игры с внуком) 4 мес. назад.

При активном расспросе пациентки выяснилось, что из-за эпидемиологической ситуации, связанной с COVID-19, за 2020–2021 гг. снизилась физическая и социальная активность, масса тела пациентки увеличилась на 8 кг. В течение последнего года острая боль в спине возникала 3 раза, последнее обострение продолжается до сих пор. В течение последних 1,5 года пациентка много времени проводит сидя за компьютером, работает дистанционно. За последние 5 мес. повысилась тревожность и снизилось настроение, нарушился сон: пациентка долго засыпает (более 30 мин), беспричинно просыпается среди ночи по 1–2 раза, утром при пробуждении не чувствует себя отдохнувшей, в течение дня испытывает ощущение усталости, сонливости.

По поводу боли в спине обращалась в поликлинику по месту жительства, боль была расценена как «проявления дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, остеохондроза», был назначен одновременный прием трех нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – в форме таблеток, внутримышечных инъекций и мази, продолжительность терапии составляла 7 дней. Во время приема фармакотерапии пациентка отмечала уменьшение боли на 30–40%, после прекращения приема фармакотерапии боль стала прежней интенсивности. Пациентка обращалась в частную клинику, где дважды выполнялась блокада крестцово-подвздошного сочленения с анестетиком и дексаметазоном. В течение первых суток после блокады пациентка испытывала облегчение боли, но затем боли возвращались к прежней интенсивности. При МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, грыжи межпозвонковых дисков

на уровне L3-L4, L4-L5, выдающиеся в просвет позвоночного канала на 5 и 6 мм соответственно, без компрессии структур нервной системы. Пациентка связывала развитие боли в спине и ноге с «грыжами, которые защемляют седалищный нерв», боялась, что из-за «длительной боли и сдавления нерва может наступить инвалидность». Пациентка стала носить фиксирующий пояс на поясничной области, больше лежать на диване, опасалась, что «при нагрузках на позвоночник грыжи могут увеличиться». Также пациентка изучала в интернете на непрофессиональных сайтах «причины и прогнозы болей в спине», у пациентки сложилось неправильное представление о том, что ее боль в спине неизлечима.

При обращении в Клинику нервных болезней на первом амбулаторном приеме было проведено исследование соматического, неврологического и нейроортопедического статуса пациентки. Не обнаружено двигательных, чувствительных, тазовых, координаторных нарушений. Выявлены слаженность поясничного лордоза, небольшое усиление боли при наклоне влево. Пальпация проекции фасеточных суставов не провоцирует боль. Отсутствует феномен централизации при повторном сгибании, боль не усиливается при перкуссии позвоночных структур (отсутствие данных за дискогенную природу боли). Симптомы натяжения нервных корешков (Ласега, Вассермана) отрицательные. Определяется болезненность при глубокой пальпации в проекции крестцово-подвздошного сочленения слева, с воспроизведением типичного паттерна боли, симптомы блока крестцово-подвздошного сочленения, болезненность в тестах на сжатие и растяжение таза. Проба Патрика на движение в тазобедренном суставе отрицательная, перкуссия тазобедренного сустава безболезненная.

Оценка эмоционального состояния проводилась по Госпитальной шкале тревоги и депрессии. Были выявлены клинически выраженная тревога (11 баллов) и субклинически выраженная депрессия (10 баллов).

Соматический анамнез не отягощен. В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не обнаружено патологии. Анализ крови на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис – отрицательные. Перенесла COVID-19 7 мес. назад, лечилась амбулаторно, дыхательной недостаточности не было. ЭКГ – без признаков очаговой патологии. В анамнезе нет онкологических, системных воспалительных заболеваний.

На основании жалоб, клинической картины заболевания, отсутствии «красных флагов» (симптомов и признаков специфической боли в спине), клинических рекомендаций российских экспертов по диагностике и лечению хронической боли в спине [3] был поставлен диагноз «Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная боль) в нижней части спины». По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) данный диагноз кодируется как M.54.5 «Боль внизу спины (люмбалгия)¹».

Учитывая жалобы пациентки на нарушения сна, клиническую картину нарушений сна, клинические рекомендации экспертов Российского общества сомнологов по диагностике

и лечению хронической инсомнии [14], пациентке был поставлен сочетанный диагноз «Хроническая инсомния». По МКБ-10 данный диагноз кодируется как G47.0 «Нарушения засыпания и поддержания сна [бессонница]»².

На основании клинических рекомендаций российских экспертов [3, 14] пациентке, страдающей хронической неспецифической болью в спине и хронической инсомнией, было назначено следующее лечение:

1. Проведение образовательной беседы с пациенткой о причинах и прогнозе боли в спине, о важности поддержания физической активности, о причинах нарушения сна и роли инсомнии в поддержании хронического течения боли.
2. Ступенчатый курс приема НПВС по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения.
3. Занятия по лечебной гимнастике под руководством врача лечебной физкультуры в течение 2 нед., а затем ежедневные самостоятельные занятия по лечебной гимнастике в течение 45 мин.
4. Ежедневные пешие прогулки по 45 мин.
5. Упражнения по майндфулнесс (терапии осознанности) в течение 4 нед.
6. Рекомендации по гигиене сна.
7. Шесть индивидуальных сессий когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), которые включали психологическую работу с двумя нарушениями – с болью в спине и с бессонницей.

Через 5 дней от начала лечения (по завершении приема декскетопрофена) у пациентки уменьшилась боль до 1–2 баллов по ВАШ, в связи с чем повысились физическая активность и приверженность к лечебной гимнастике и пешим прогулкам. Пациентка хорошо переносила терапию декскетопрофеном, побочных эффектов не отмечалось.

Лечение пациентки, включавшее вышеперечисленные нелекарственные методы, продолжалось в течение месяца. Через 3 мес. после лечения боль в спине регрессировала, сон нормализовался, эмоциональное состояние улучшилось (отсутствие симптомов тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии). Пациентка стала активна в течение дня, продолжает заниматься лечебной гимнастикой и майндфулнесс самостоятельно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует эффективный и патогенетически обоснованный подход к ведению пациента с хронической неспецифической БНЧС и коморбидной хронической инсомнией. Диагностика и лечение хронической неспецифической боли в спине проводились на основании российских и зарубежных клинических рекомендаций [3, 15]. Для диагностики и лечения хронической инсомнии также использо-

¹ World Health Organization. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (ICD-10). 10th ed. Vol. 2. Instruction manual. Geneva: World Health Organization; 2010. 201 p. Available at: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf.

² World Health Organization. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (ICD-10). 10th ed. Vol. 2. Instruction manual. Geneva: World Health Organization; 2010. 201 p. Available at: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf.

вались соответствующие российские и зарубежные клинические рекомендации³ [14, 16–19].

Диагноз хронической неспецифической боли в спине был поставлен на основании клинической картины заболевания, продолжительности боли более 12 нед. и отсутствия «красных флагов» [3, 15]. У пациентки Н. ранее отмечалась только острая неспецифическая БНЧС, которая обычно относительно быстро регрессировала. Хроническая неспецифическая БНЧС развилась у пациентки Н. на фоне тревожности, снижения настроения, гиподинамии, длительного пребывания за компьютером и нарушения сна, ассоциированных с изменением образа жизни из-за пандемии COVID-19. Все перечисленные факторы – «желтые флаги», которые способствуют хронизации БНЧС и поддерживают хроническое течение боли [4]. На сегодняшний день опубликованы данные о том, что на фоне пандемии COVID-19 увеличилось число людей с тревожными расстройствами, депрессией, нарушениями сна, причем на рост данных расстройств влияют изменения привычного образа жизни, вынужденная гиподинамия, психологические проблемы, стресс [20–23]. В связи с этим на амбулаторных приемах важно обращать внимание не только на первичную жалобу – боль в спине, но и на психологическое состояние, образ жизни и качество сна пациента.

Практически значимая проблема – формирование у пациентов с неспецифической БНЧС неправильных представлений о причинах и прогнозе боли. «Межпозвонковые грыжи, остеохондроз, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника» как причины боли в спине, неизлечимость боли, возможность инвалидизации, необходимость носить фиксирующие пояса и снизить физическую активность – распространенные ошибочные представления о БНЧС, которые формируются у пациентов вследствие ятрогении и самодиагностики с помощью интернета. Ошибочные представления приводят к катастрофизации боли и ограничительному «болевому» поведению, что было показано в представленной истории болезни пациентки [2, 5, 6]. Ранее боль в спине у пациентки Н. ошибочно расценивалась как проявление «остеохондроза и дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника», поэтому у пациентки развились неправильные представления о причинах и прогнозе боли, наблюдались катастрофизация боли, страх инвалидности и неизлечимости боли. У пациентки Н. ограничительное «болевое» поведение заключалось в снижении физической активности, ношении фиксирующего пояса. С помощью психологических методов (КПТ, майндфулнесс) и лечебной гимнастики удалось изменить представления пациентки о ее заболевании, снизить тревожность и повысить физическую активность в течение дня.

Анализируя представленный клинический случай, важно подчеркнуть ошибочную тактику назначения препаратов из группы НПВС. Пациентке Н. назначались одновременно три препарата в разных формах для лечения боли в спине. Подобная тактика является необоснованной, т. к. в российских и зарубежных руководствах отсутствуют данные об эффективности одновременного назначения трех препаратов НПВС,

более того, подобный подход даже не обсуждается в официальных рекомендациях [3, 15]. Одновременное назначение более одного НПВС небезопасно, повышается риск развития нежелательных явлений. Эффективная и потенциально безопасная лекарственная терапия боли в спине – подбор для пациента одного НПВС в минимально эффективных терапевтических дозах и кратким курсом [3]. Выбор конкретного НПВС осуществляется на основании сочетанных заболеваний пациента, риска развития нежелательных явлений [3, 15].

НПВС – препараты выбора в лечении хронической неспецифической БНЧС по данным обзора 15 зарубежных руководств по лечению боли в нижней части спины и согласно российским рекомендациям по ведению пациентов с болью в спине [3, 15]. Описан клинический случай, в котором пациентке Н. была назначена ступенчатая терапия декскетопрофеном. Терапия декскетопрофеном проводилась по определенной схеме, которая применяется в практической деятельности и показала эффективность при боли спине в клинических исследованиях. Пациентка Н. получала декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения [24]. На фоне приема декскетопрофена было получено значимое облегчение боли, повышение функциональной активности.

Декскетопрофен – это неселективный ингибитор ЦОГ, правовращающий (S(+))-изомер кетопрофена [25]. Кетопрофен представляет собой смесь двух стереоизомеров – правовращающего и левовращающего. Правовращающий стереоизомер обладает сильно выраженным антиноцицептивным эффектом. У левовращающего стереоизомера этот эффект выражен слабо, но при этом значительно увеличивается частота развития побочных эффектов. Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и повышения безопасности из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+))-изомер, синтезирована водорасстворимая трометамоловая соль декскетопрофена и созданы оригинальные препараты Дексалгин и Дексалгин 25.

Рандомизированные контролируемые исследования подтверждают эффективность и безопасность терапии декскетопрофеном при болевых синдромах. R.A. Moore и J. Barden провели систематический обзор 35 исследований по применению декскетопрофена при острых и хронических болях различной этиологии, включавших в общей сложности 6 380 пациентов [26]. Авторы сделали вывод, что декскетопрофен не уступает по своей эффективности другим НПВС и комбинированным опиоид- или парацетамол-содержащим препаратам. На фоне приема декскетопрофена не наблюдалось серьезных нежелательных явлений. В сравнительном исследовании эффективности декскетопрофена и диклофенака у 185 пациентов с хронической БНЧС декскетопрофен показал значимое превосходство в отношении обезболивающего эффекта и снижения степени инвалидизации по шкале Освестри с первой недели терапии и до конца наблюдения [27]. Показано, что на фоне терапии декскетопрофеном пациенты быстрее восстанавливали привычную физическую активность, быстрее возвращались к работе.

³ National Institute for Health and Care Excellence (UK). Medicines Optimisation: the Safe and Effective Use of Medicines to Enable the Best Possible Outcomes. NICE guideline [NG5]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng5>.

Ступенчатая схема приема декскетопрофена с последующим переходом на нимесулид изучалась в сравнительном исследовании Э. Соловьевой и соавт. В данном исследовании пациенты получали декскетопрофен в форме препаратов Дексалгин и Дексалгин 25 и нимесулид в форме препарата Нимесил [24]. Исследование включало 60 пациентов со средним возрастом $45,82 \pm 13,7$ года. Среди пациентов 65% страдали неспецифической скелетно-мышечной болью, 35% – дискогенной радикулопатией. Все пациенты были рандомизированы в две терапевтические группы. В первой группе пациенты получали декскетопрофен в течение 5 дней по схеме, описанной выше у нашего пациента М. Во второй группе пациенты получали такую же схему лечения декскетопрофеном в течение 5 дней, а с 6-го по 19-й день лечения им назначали нимесулид (Нимесил) в дозе по 100 мг 2 раза в день перорально умеренно селективным ингибитором ЦОГ-2. Авторы сообщили об эффективности и безопасности лечения во всех двух группах. Было отмечено, что добавление нимесулида с 6-го дня повышает эффективность лечения при затянувшемся обострении боли в спине. В данной ситуации назначение нимесулида – умеренно селективного ингибитора ЦОГ-2 – преследует цель уменьшить вероятность нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

В России нимесулид входит в число препаратов, которые наиболее часто назначаются для купирования болевого синдрома различной локализации [28]. Нимесулид зарегистрирован в более чем 50 странах мира. По результатам многоцентрового контролируемого исследования риск кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта оказался минимальным на фоне приема нимесулида, ибупрофена и ацеклофенака по сравнению с другими НПВС [29]. Преимущества нимесулида продемонстрированы в эпидемиологическом исследовании, в котором было проанализировано 10 608 сообщений о серьезных нежелательных явлениях при применении НПВС в период с 1988 по 2000 г. в одном из регионов Италии [30]. Нимесулид оказался самым назначаемым НПВС. Количество желудочно-кишечных осложнений на фоне приема нимесулида было в два раза меньше (10,4%), чем при назначении диклофенака (21,2%), кетопрофена (21,7%) и пироксикама (18,6%). Кроме того, у пожилых пациентов диклофенак и пироксикам демонстрировали высокую токсичность по сравнению с нимесулидом и кетопрофеном. Эффективность нимесулида при неспецифических болях в спине подтверждена клиническими исследованиями и опытом его применения в практической деятельности [31]. Нимесулид назначается при умеренной или выраженной боли в спине перорально по 100 мг два раза в день. Общая длительность использования нимесулида при болях в спине составляет обычно 2–4 нед.

В Клинике нервных болезней диагноз «хроническая инсомния» был поставлен пациентке Н. впервые, ранее нарушения сна не рассматривались как болезнь, которую необходимо диагностировать и лечить. Инсомния – это расстройство ночного сна и нарушения в дневном бодрствовании, возникающие в удовлетворительных условиях для сна и при потенциально достаточном количестве часов для сна [14]. Инсомния считается хронической, если

расстройства сна наблюдаются 3 мес. и более. Инсомния и боль в спине могут сосуществовать в различных клинических вариантах. С одной стороны, инсомния может приводить к хронизации и усилению боли в спине. С другой стороны, хроническая боль в спине может провоцировать развитие инсомнии [32]. У пациентки Н. инсомния развилась за 1 мес. до возникновения боли в спине и способствовала хронизации боли.

При боли в спине инсомния встречается часто. По результатам различных исследований инсомния встречается у 47–64% пациентов с болью в спине [7–9]. Диагностика и лечение инсомнии у пациентов с хронической болью в спине имеет большое практическое значение. В лечении хронической инсомнии поведенческие и психологические методы относятся к терапии первого выбора. При инсомнии лекарственные препараты (снотворные средства, антидепрессанты, антипсихотики, противоэпилептические препараты) назначаются в качестве монотерапии только в тех случаях, когда проведение поведенческих и психологических методов невозможно по каким-либо причинам. Если нелекарственные методы недостаточно эффективны, то к лечению добавляются лекарственные препараты [14, 16]. В лечении пациентки Н. применялись методы первого выбора при инсомнии: рекомендации по гигиене сна, КПТ, релаксация и майндфулнесс. Выбранное лечение показало свою эффективность, назначения лекарственных препаратов для терапии инсомнии не потребовалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрирован клинический пример успешного ведения пациентки с хронической неспецифической БНЧС и коморбидной хронической инсомнией. Скелетно-мышечная (неспецифическая) БНЧС – самая распространенная причина боли в спине. При хронической БНЧС часто встречается инсомния, которая поддерживает хроническое течение боли, часто не диагностируется в практической деятельности и затрудняет лечение пациентов. В условиях пандемии COVID-19 участились случаи развития тревоги, депрессии и инсомнии, т. к. у людей изменился привычный образ жизни, снизилась физическая активность, продолжает существовать ситуативная тревожность. На клиническом примере показано, что на сегодняшний день у пациентов с хронической неспецифической БНЧС особенно важно выявлять такие «желтые флаги», как инсомния, тревожность, катастрофизация боли, гиподинамия. Терапевтическая программа для пациентки Н. была составлена на основании клинических рекомендаций российских экспертов по лечению хронической БНЧС и хронической инсомнии и включала лекарственные и нелекарственные методы. Образовательные беседы о боли в спине и о гигиене сна, психологические и поведенческие методы (КПТ, майндфулнесс, релаксация), физическая активность в течение дня, лечебная гимнастика, НПВС – комбинация достоверно эффективных методов лечения хронической БНЧС и коморбидной хронической инсомнии. С помощью перечисленных методов удалось изменить представления пациентки о своем состоянии, повысить физическую активность в течение дня, нормализо-

вать сон, улучшить настроение и избавить пациентку от боли в спине. Выбор конкретного препарата НПВС осуществлялся на основании сопутствующих заболеваний пациента, риска развития нежелательных явлений. Декскетопрофен, нимесулид – НПВС, которые могут назначаться при хронической неспецифической БНЧС. Ступенчатая схема назначения декскетопрофена позволила значимо облегчить боль уже

через 5 дней лечения. Облегчение боли в первые дни лечения повысило приверженность пациентки к физической активности, лечебной гимнастике и терапевтическому процессу в целом.

Поступила / Received 22.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2021
Принята в печать / Accepted 24.05.2021

Список литературы

- 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. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. Режим доступа: <http://www.geotar.ru/lots/Q0113294.html>.
- 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. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского *Неврологии, нейропсихиатрии, психосоматики*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- Парфенов В.А., Исаикин А.И. *Боли в нижней части спины: мифы и реальность*. М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/76565256-V-a-parfenov-a-i-isaykin-bol-v-nizhnay-chasti-spiny-mify-i-realnost.html>.
- Парфенов В.А., Головачева В.А. *Хроническая боль и ее лечение в неврологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32304260>.
- Bahoug H, Allali F, Rkain H, Hmamouchi I, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and Severity of Insomnia in Chronic Low Back Pain Patients. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1277–1281. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2550-x>.
- Purushothaman B, Singh A, Lingutla K, Bhatia C, Pollock R, Krishna M. Prevalence of Insomnia in Patients with Chronic Back Pain. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013;21(1):68–70. <https://doi.org/10.1177/230949901302100118>.
- Tang N.K., Wright K.J., Salkovskis P.M. Prevalence and Correlates of Clinical Insomnia Co-Occurring with Chronic Back Pain. *J Sleep Res.* 2007;16(1):85–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x>.
- Edwards R.R., Almeida D.M., Klick B., Haythornthwaite J.A., Smith M.T. Duration of Sleep Contributes to Next-Day Pain Report in the General Population. *Pain.* 2008;137(1):202–207. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.01.025>.
- Siengsukon C., Emmanuel N.M., Sharma N.K. Relationship between Low Back Pain and Sleep Quality. *J Nov Physiother.* 2013;3(4):168. <https://doi.org/10.4172/2165-7025.1000168>.
- Wang H, Fu T, Hsu S, Hung C. Association of Depression with Sleep Quality Might Be Greater Than That of Pain Intensity among Outpatients with Chronic Low Back Pain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1993–1998. <https://doi.org/10.2147/ndt.s110162>.
- Kelly G.A., Blake C., Power C.K., O'keeffe D., Fullen B.M. The Association between Chronic Low Back Pain and Sleep: A Systematic Review. *Clin J Pain.* 2011;27(2):169–181. <https://doi.org/10.1097/AJP0b013e3181f3bddd5>.
- Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2016;(2):41–51. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2020/RNMOT/Клинические%20рекомендации%20по%20инсомнии.pdf>.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
- Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsay C., Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487–504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18853708>.
- Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition: Highlights and Modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
- Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davyдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. et al. Chronic Nonspecific (Musculoskeletal) Low Back Pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiroopsichiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
- Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for Non-Surgical Treatment of Patients with Recent Onset Low Back Pain or Lumbar Radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
- Медведев В.Э. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):111–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-111-116>.
- Pappa S., Ntella V., Giannakas T., Giannakoulis V.G., Papoutsi E., Katsaounou P. Prevalence of Depression, Anxiety, and Insomnia among Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;88:901–907. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.026>.
- Li Y., Qin Q., Sun Q., Sanford L.D., Vgontzas A.N., Tang X. Insomnia and Psychological Reactions during the COVID-19 Outbreak in China. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(8):1417–1418. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8524>.
- Cénat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K., Noorishad PG., Mukunzi J.N., McIntrie S.E. et al. Prevalence of Symptoms of Depression, Anxiety, Insomnia, Posttraumatic Stress Disorder, and Psychological Distress among Populations Affected by the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Res.* 2021;295:113599. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113599>.
- Соловьева Э., Карнеев А., Федин А. Сочетанное применение Дексалгина и Нимесиля в стадии обострения дорсопатии. *Врач.* 2007;(3):67–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974322>.
- Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Иванов А.Н., Джутова Э.Д. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2012;(5):36–40. Режим доступа: <https://www.umedp.ru/upload/iblock/8c1/8c182cd09801d0367615e2c18fb49a1.pdf>.
- Moore R.A., Barden J. Systematic Review of Dexketoprofen in Acute and Chronic Pain. *BMC Clinical Pharmacology.* 2008;8:11. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-8-11>.
- Rainsford K.D. Current Status of the Therapeutic Uses and Actions of the Preferential Cyclo-Oxygenase-2 NSAID, Nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006;14(3–4):120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
- Алексеева Л.И., Карапетов А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Шарапова Е.Н., Маркелова Е.П., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторной Оценки). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(4):64–72. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>.
- Laporte J.R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs: Newer versus Older Agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411–420. <https://doi.org/10.2165/00002018-20042706-00005>.
- Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse Drug Reactions Related to the Use of NSAIDs with a Focus on Nimesulide: Results of Spontaneous Reporting from a Northern Italian Area. *Drug Saf.* 2001;24(14):1081–1090. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124140-00006>.
- Подчуфарова Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика и лечение. *РМЖ.* 2005;(27):1893–1899. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Boly_v_poyasnichnokrestcovoy_obiasti_diagnostika_i_lechenie.
- Виноградов Д.К., Доронина О.Б. Особенности нарушений сна у пациентов с хронической болью в спине. *Клиническая практика.* 2019;10(2):46–52. <https://doi.org/10.17816/clinpract10246-52>.

References

- 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. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Backache*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p. (In Russ.) Available at: <http://www.geotar.ru/lots/Q0113294.html>.
- Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davyдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. et al. Chronic Nonspecific (Musculoskeletal) Low Back Pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiroopsichiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.

4. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute Nonspecific (Musculoskeletal) Low Back Pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiroopsikiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
5. Parfenov V.A., Isaikin A.I. *Pain in the Lower Back: Myths and Reality*. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/76565256-V-a-parfenov-a-i-isaykin-bol-v-nizhney-chasti-spiny-mify-i-realnost.html>.
6. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. *Chronic pain and its treatment in neurology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32304260>.
7. Bahouq H., Allali F., Rkain H., Hmamouchi I., Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and Severity of Insomnia in Chronic Low Back Pain Patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1277–1281. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2550-x>.
8. Purushothaman B., Singh A., Lingutla K., Bhatia C., Pollock R., Krishna M. Prevalence of Insomnia in Patients with Chronic Back Pain. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013;21(1):68–70. <https://doi.org/10.1177/230949901302100118>.
9. Tang N.K., Wright K.J., Salkovskis P.M. Prevalence and Correlates of Clinical Insomnia Co-Occurring with Chronic Back Pain. *J Sleep Res*. 2007;16(1):85–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x>.
10. Edwards R.R., Almeida D.M., Klick B., Haythornthwaite J.A., Smith M.T. Duration of Sleep Contributes to Next-Day Pain Report in the General Population. *Pain*. 2008;137(1):202–207. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.01.025>.
11. Siengsukon C., Emmanuel N.M., Sharma N.K. Relationship between Low Back Pain and Sleep Quality. *J Nov Physiother*. 2013;3(4):168. <https://doi.org/10.4172/2165-7025.1000168>.
12. Wang H., Fu T., Hsu S., Hung C. Association of Depression with Sleep Quality Might Be Greater Than That of Pain Intensity among Outpatients with Chronic Low Back Pain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1993–1998. <https://doi.org/10.2147/ndt.s110162>.
13. Kelly G.A., Blake C., Power C.K., O'keeffe D., Fullen B.M. The Association between Chronic Low Back Pain and Sleep: A Systematic Review. *Clin J Pain*. 2011;27(2):169–181. <https://doi.org/10.1097/AJP0b013e313181f3bdd5>.
14. Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M., Verbitskiy E.V., Zakharov A.V., Kel'manson I.A. et al. Project of Clinical Recommendations on Diagnosis and Treatment of Chronic Insomnia in Adults. *Consilium Medicum. Nevrologiya i Revmatologiya (Pril.) = Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2020/RNMOT/Клинические%20рекомендации%20по%20нисонмии.pdf>.
15. 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. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
16. Schutte-Rodin S., Broch L., Buxsey D., Dorsey C., Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487–504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18853708>.
17. Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition: Highlights and Modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
18. Qaseem A., Witt 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. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
19. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for Non-Surgical Treatment of Patients with Recent Onset Low Back Pain or Lumbar Radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
20. Medvedev V.E. Anxiety and Depression in COVID-19: Treatment Options. *Nevrologiya, neiroopsikiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-111-116>.
21. Pappa S., Ntella V., Giannakas T., Giannakoulis V.G., Papoutsi E., Katsaounou P. Prevalence of Depression, Anxiety, and Insomnia among Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88:901–907. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.026>.
22. Li Y., Qin Q., Sun Q., Sanford L.D., Vgontzas A.N., Tang X. Insomnia and Psychological Reactions during the COVID-19 Outbreak in China. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(8):1417–1418. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8524>.
23. Cénat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K., Noorishad P.G., Mukunzi J.N., McIntee S.E. et al. Prevalence of Symptoms of Depression, Anxiety, Insomnia, Posttraumatic Stress Disorder, and Psychological Distress among Populations Affected by the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Res*. 2021;295:113599. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113599>.
24. Solov'eva E., Karneev A., Fedin A. Combined Use of Dexalgin and Nimesil in the Stage of Exacerbation of Dorsopathy. *Vrach = The Doctor*. 2007;(3):67–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974322>.
25. Solov'eva E.Yu., Karneev A.N., Ivanov A.N., Dzhutova E.D. Dexketoprofen in the Treatment of Acute Back Pain. *Efektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psichiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(5):36–40. (In Russ.) Available at: <https://www.umedp.ru/upload/iblock/8c1/8c182cd09801d0367615e2c18fb49a1.pdf>.
26. Moore R.A., Barden J. Systematic Review of Dexketoprofen in Acute and Chronic Pain. *BMC Clinical Pharmacology*. 2008;8:11. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-8-11>.
27. Rainsford K.D. Current Status of the Therapeutic Uses and Actions of the Preferential Cyclo-Oxygenase-2 NSAID, Nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3–4):120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
28. Alexeeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S., Sharapova E.N., Markelova E.P., Nasonov E.L. Efficacy and Safety of Nimesulide Long Term Administration in Patients with Osteoarthritis: Results of 12-Months Open Controlled Study DINAMO (Long Term Administration of Nimesulide in Osteoarthritis Multifactor Assessment). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>.
29. Laporte J.R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs: Newer versus Older Agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411–420. <https://doi.org/10.2165/00002018-20042706-00005>.
30. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse Drug Reactions Related to the Use of NSAIDs with a Focus on Nimesulide: Results of Spontaneous Reporting from a Northern Italian Area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081–1090. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124140-00006>.
31. Podchufarova E.V. Lumbosacral Pain: Diagnosis and Treatment. *RMZH = RMJ*. 2005;(27):1893–1899. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Boly_v_poyasnichnokrestcovoy_oblasti_diagnostika_i_лечение.
32. Vinogradov D.K., Doronina O.B. Features of Sleep Disorders in Patients with Chronic Back Pain. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2019;10(2):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract10246-52>.

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; xoho.veronicka@gmail.com

Головачева Анжелика Александровна, студентка 6-го курса Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; angelika.golovacheva@gmail.com

Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vlgol_59@mail.ru

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), 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; xoho.veronicka@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, 6th year Student of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; angelika.golovacheva@gmail.com

Valery L. Golubev, Dr. 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; vlgol_59@mail.ru

Иммуногенность, безопасность и эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные)

М.М. Баранова, ORCID: 0000-0002-5264-337X, baranovamarina103@gmail.com

М.С. Сергеева, ORCID: 0000-0002-9352-9215, naumtseva@bk.ru

Н.В. Муравьева, ORCID: 0000-0003-4327-6720, muravjeva@mail.ru

Б.С. Белов[✉], ORCID: 0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru

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

Резюме

Введение. В настоящее время для лечения больных ревматоидным артритом (РА) и спондилоартритами (СпА) широко используются базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты, позволяющие эффективно контролировать активность заболевания. Вместе с тем применение этих препаратов ассоциируется с нарастанием риска развития коморбидных инфекций, некоторые из которых можно предупредить с помощью вакцинации.

Цель исследования. Оценить иммуногенность, безопасность и клиническую эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у больных РА и СпА.

Материалы и методы. В исследование включены 122 пациента: 79 – с РА, 43 – с СпА. Большинство больных имели в анамнезе два и более случая инфекций нижних дыхательных путей, два пациента сообщили о ежемесячном обострении хронического синусита, один больной – о развитии отита каждые 2–3 мес. На момент включения в исследование большинство больных получали иммуносупрессивную терапию. ППВ-23 вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) подкожно на фоне проводимой антиревматической терапии. Уровень антител к пневмококковому капсульному полисахариду определяли с помощью набора EIA PCR IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Чешская Республика) перед вакцинацией и через 1, 3 и 12 мес. после нее. Кроме того, оценивали переносимость ППВ-23, влияние на активность РА и СпА по динамике индексов DAS28 и BASDAI, на частоту пневмонии.

Результаты. Через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации концентрация антител к пневмококковому капсульному полисахариду была значимо выше по сравнению с исходными показателями, что свидетельствует о достаточной иммуногенности ППВ-23. Не отмечено какого-либо негативного влияния вакцинации на активность основного заболевания и возникновения новых аутоиммунных расстройств. У большинства больных (67% – РА, 81,4% – СпА) переносимость вакцины была хорошей. За период наблюдения ни у одного больного не отмечено развития пневмонии. Пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации.

Выводы. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, безопасности и клинической эффективности ППВ-23 у больных РА и СпА.

Ключевые слова: коморбидные инфекции, пневмония, иммуновоспалительные ревматические заболевания, ревматоидный артрит, спондилоартриты, иммуносупрессивная терапия, вакцинация, 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина

Для цитирования: Баранова М.М., Сергеева М.С., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Иммуногенность, безопасность и эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные). *Медицинский совет*. 2021;(10):172–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-172-177>.

Благодарности: Настоящая статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности лекарственной терапии» (АААА-А19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunogenicity, safety and efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with inflammatory joint diseases (preliminary data)

Marina M. Baranova, ORCID: 0000-0002-5264-337X, baranovamarina103@gmail.com

Marina S. Sergeeva, ORCID: 0000-0002-9352-9215, naumtseva@bk.ru

Natalia V. Muravyeva, ORCID: 0000-0003-4327-6720, muravjeva@mail.ru

Boris S. Belov[✉], ORCID: 0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Currently, for the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA), basic anti-inflammatory drugs and biological drugs are widely used to effectively control the activity of the disease. However, the use of these drugs is associated with an increased risk of developing comorbid infections, some of which can be prevented by vaccination.

Objective. To evaluate the immunogenicity, safety, and clinical efficacy of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) in patients with RA and SpA.

Materials and methods. The study included 122 patients: 79 – with RA, 43 – with SpA. Most patients had a history of two or more cases of lower respiratory tract infections, 2 patients reported a monthly exacerbation of chronic sinusitis, one patient reported the development of otitis media every 2-3 months. At the time of inclusion in the study, most patients received immunosuppressive therapy. PPV-23 was administered in an amount of 1 dose (0.5 ml) subcutaneously against the background of anti-rheumatic therapy. The level of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide was determined using the EIA PCP IgG kit (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Czech Republic) before vaccination, 1, 3 and 12 months after vaccination. In addition, the tolerance of PPV-23, the frequency of pneumonia, and the effect on the activity of RA and SpA were evaluated (according to the dynamics of DAS28 and BASDAI).

Results. At 1, 3, and 12 months after vaccination, the concentration of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide was significantly higher than the baseline values, which indicates sufficient immunogenicity of PPV-23. There was no negative effect of vaccination on the activity of the underlying disease and the occurrence of new autoimmune disorders. In the majority of patients (67% – RA, 81.4% – SpA), the tolerance of the vaccine was good. During the follow-up period, none of the patients developed pneumonia. Patients suffering from frequent sinusitis and otitis media reported the absence of these infections after vaccination.

Conclusion. Preliminary results of the study indicate sufficient immunogenicity, safety, and clinical efficacy of PPV-23 in patients with RA and SpA.

Keywords: comorbid infections, pneumonia, immuno-inflammatory rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, immunosuppressive therapy, vaccination, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

For citation: Baranova M.M., Sergeeva M.S., Muravyeva N.V., Belov B.S. Immunogenicity, safety and efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with inflammatory joint diseases (preliminary data). *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-172-177>.

Acknowledgements: This article has been prepared as part of the research paper on the topic: Comorbid Infections in Rheumatic Diseases and Safety Problems of Drug Therapy (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

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

ВВЕДЕНИЕ

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) по-прежнему оказывают значимое влияние на течение и прогноз иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и, следовательно, требуют тщательного мониторинга и профилактики. Увеличение частоты КИ у больных ИВРЗ по сравнению с популяцией обусловлено как факторами, связанными непосредственно с самим заболеванием, так и с проводимой иммуносупрессивной терапией [1]. При этом активное внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно повысило актуальность проблемы КИ при ИВРЗ. Особенно это касается воспалительных заболеваний суставов (ВЗС), в терапии которых используется огромный арсенал ГИБП разных групп и механизмов действия [2, 3].

Ведущими в структуре КИ у больных ВЗС являются инфекции дыхательных путей (ИДП), а среди них – пневмония, наиболее частым возбудителем которой по-прежнему считается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) [4–6]. Так, по данным ряда исследователей, заболеваемость внебольничной пневмонией, в т. ч. требующей госпитализации, у больных ревматоидным артритом (РА) и спондилоартритами (СпА) выше по сравнению с популяцией в целом: 4,02 на 100 пациенто-лет в группе РА против 2,39 на 100 пациенто-лет у здоровово-

го населения, 6,8 на 1 000 пациенто-лет в группе СпА и 4,0 на 1 000 пациенто-лет в группе с неспецифической болью в спине (сопоставима с населением в целом) [7, 8]. Данные, полученные нами ранее, также свидетельствуют как о нарастании частоты КИ после дебюта РА и СпА, так и о преобладании в структуре инфекционных осложнений ИДП [9, 10].

Наиболее эффективным методом профилактики пневмококковой инфекции у больных ВЗС является вакцинация [11, 12]. Однако по-прежнему требует уточнения ряд вопросов, касающихся безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции, ее иммуногенности и эффективности у больных ВЗС, оптимальных сроках введения вакцины, в т. ч. в условиях реальной клинической практики, т. е. в рамках проводимой иммуносупрессивной терапии.

Цель исследования – изучение иммуногенности, безопасности и клинической эффективности 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у больных РА и СпА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включены 122 пациента, из них 79 больных РА в возрасте от 23 до 76 лет и 43 пациента со СпА в возрасте от 22 до 60 лет (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика больных, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Характеристика	Ревматоидный артрит	Анкилозирующий спондилит	Псориатический артрит
Количество больных	79	31	12
Мужчины/женщины	21/58	30/13	
Длительность заболевания, лет	6,74 ± 0,8	14,8 ± 10,6	
Активность ВЗС, исходно	DAS28 = 4,32 ± 0,13	BASDAI = 5,4 ± 2,0	

Как видно из табл. 1, среди пациентов преобладали женщины. На момент включения в исследование активность заболевания в большинстве случаев была умеренной или высокой. 87 больных (79 – РА, 8 – СпА), включенных в исследование, имели в анамнезе два и более случая инфекций нижних дыхательных путей, два пациента сообщили о ежемесячном обострении хронического синусита, один – о развитии отита каждые 2–3 мес., все случаи требовали приема антибактериальных препаратов.

На момент включения в исследование метотрексат (МТ) получали 67 больных (52 – РА, 15 – СпА), лефлуномид (ЛЕФ) – 16 (14 – РА, 2 – СпА), сульфасалазин – 10 (все – СпА), глюкокортикоиды (ГК) – 26 (20 – РА, 6 – СпА), ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α) – 15 (13 – РА, 2 – СпА), секукинумаб – 2 (все – СпА). Кроме того, 15 больным СпА планировали назначение секукинумаба, 8 – иФНО- α . Нестероидные противовоспалительные препараты получали большинство пациентов с РА и все больные СпА.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой. У всех участников исследования было получено информированное согласие. Критериями исключения являлись непереносимость компонентов вакцины в анамнезе, факт вакцинации от пневмококковой инфекции в течение трехлетнего периода до момента включения в исследование, наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей.

ППВ-23 вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) подкожно в дельтовидную мышцу на фоне проводимой антиревматической терапии. При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1, 3, 12 мес. после введения вакцины) проводился клинический осмотр больных, выполнялась оценка активности заболевания по индексам DAS28 (Disease Activity Score – индекс активности заболевания) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилартрите). Иммуногенность вакцины изучали по динамике уровня пневмококковых антител через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации. При этом уровень антител к пневмококковому капсульному полисахариду определяли с помощью набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Чешская Республика).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика концентрации пневмококковых антител у больных РА и СпА в течение 12 мес. наблюдения представлена в табл. 2 и 3.

Согласно полученным данным, концентрация пневмококковых антител у больных РА и СпА значимо повышалась через 1 мес. после вакцинации, достигала максимума через 3 мес. и несколько снижалась к 12-му мес. наблюдения. При этом через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации концентрация антител к пневмококковому капсульному полисахариду была значимо выше по сравнению с исходными показателями. Следует отметить, что в целом концентрация пневмококковых антител у больных РА была выше, чем у больных СпА, что требует дальнейшего наблюдения и анализа.

У больных РА мы изучили влияние МТ на иммуногенность ППВ-23 (табл. 4).

● **Таблица 2.** Концентрация пневмококковых антител у больных ревматоидным артритом ($n = 79$), U/ml, Me [25-й; 75-й перцентили]

● **Table 2.** The concentrations of pneumococcal antibodies in rheumatoid arthritis (RA) patients ($n = 79$), U/ml, Me [the 25th; 75th percentiles]

1-й визит (исходно)	2-й визит (через 1 мес.)	3-й визит (через 3 мес.)	4-й визит (через 12 мес.)
82,2 [46,0; 133,5]	245,7 [141,2; 317,7]*	325,5 [265,0; 450,4]*	250,6 [187,7; 316,9]*

* – $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Концентрация пневмококковых антител у больных спондилартритом ($n = 43$), U/ml, Me [25-й; 75-й перцентили]

● **Table 3.** The concentrations of pneumococcal antibodies in spondylarthritis (SA) patients ($n = 43$), U/ml, Me [the 25th; 75th percentiles]

1-й визит (исходно)	2-й визит (через 1 мес.)	3-й визит (через 3 мес.)	4-й визит (через 12 мес.)
80,0 [35,2; 154,0]	160,1 [73,5; 245,7]*	214,5 [103,2; 255,0]*	175,0 [120,1; 260,1]*

* – $p < 0,05$.

● **Таблица 4.** Уровень пневмококковых антител у больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат ($n = 52$), U/ml, Me [25-й; 75-й перцентили]

● **Table 4.** The concentrations of pneumococcal antibodies in rheumatoid arthritis (RA) patients receiving methotrexat ($n = 52$), U/ml, Me [the 25th; 75th percentiles]

1-й визит (исходно)	2-й визит (через 1 мес.)	3-й визит (через 3 мес.)	4-й визит (через 12 мес.)
89,2 [48,8; 133,5]	222,6 [131,1; 286,4]*	318,0 [222,7; 468,0]*	243,0 [166,4; 287,6]*

* – $p < 0,05$.

Согласно полученным данным, терапия МТ у больных РА не оказывала значимого влияния на иммуногенность ППВ-23.

Предварительные результаты по изучению иммуногенности у больных РА, получающих терапию ЛЕФ, ГК в низких дозах, а также сочетание МТ и иФНО- α , свидетельствуют об отсутствии негативного влияния этих препаратов на постvakцинальный ответ.

Мы не изучали влияние терапии на иммуногенность ППВ-23 у больных СпА из-за малого числа наблюдений. Этот анализ является предметом наших дальнейших исследований.

После вакцинации ППВ-23 не выявлено нарастания активности РА и СпА, более того, отмечено снижение индексов DAS28 и BASDAI к 12-му месяцу наблюдения (рис.).

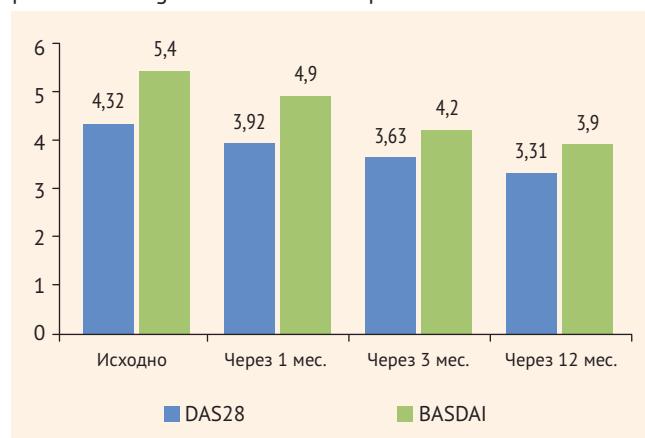
Чрезвычайно важной является оценка безопасности вакцинации у больных ВЗС. Согласно нашим данным, у 67% больных РА и 81,4% больных СпА переносимость вакцинации была хорошей. У 23 больных РА и 6 больных СпА отмечены реакции в месте инъекции (боль, отек и гиперемия кожи до 2 см в диаметре), у 3 больных РА – субфебрильная температура, разрешившиеся самостоятельно через 1–5 дней. У 2 больных СпА зарегистрирована выраженная местная реакция в виде боли в руке, инфильтрата и гиперемии кожи до 8 и 15 см в диаметре соответственно, сопровождавшаяся у одного пациента субфебрилитетом в течение 2 дней, у другого – фебрильной лихорадкой в течение 3 дней. В обоих случаях указанные симптомы были полностью купированы после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов.

Все наблюдавшиеся реакции не требовали изменения схем лечения. Более того, не выявлено обострения РА и СпА, а также возникновения новых аутоиммунных расстройств.

Согласно полученным данным, за период наблюдения ни у одного больного не отмечено развития инфекций нижних дыхательных путей. Пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации.

● **Рисунок.** Динамика индекса DAS28 у больных ревматоидным артритом и индекса BASDAI у больных спондилоартритом в течение 12 месяцев наблюдения

● **Figure.** Dynamics of the DAS28 index in rheumatoid arthritis (RA) patients and the BASDAI index in spondylarthritis (SA) patients during 12-month follow-up



ОБСУЖДЕНИЕ

Как было указано ранее, вакцинация против пневмококковой инфекции может быть эффективным методом предотвращения этого заболевания у больных ВЗС.

Согласно полученным данным, у больных РА и СпА в целом имела место достаточная иммуногенность ППВ-23, что выражалось в значимом повышении уровня пневмококковых антител через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. При этом у больных РА терапия МТ не оказывала значимого влияния на постиммунизационный ответ. Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов [13]. Вместе с тем другие исследователи показали, что лечение МТ снижает иммунный ответ на ППВ-23 [14–16]. Эти противоречия, возможно, обусловлены особенностями выборки пациентов (разная длительность заболевания и продолжительность приема МТ и, следовательно, неодинаковая степень иммуносупрессии, включение в исследование наряду с больными ИВРЗ пациентов с неревматическими заболеваниями и др.). В любом случае необходимо дальнейшее изучение этого вопроса с выполнением крупных сравнительных исследований.

Примечательно, что, вопреки ожиданиям, сочетанная терапия иФНО- α и МТ не привела к значимому синергизму в ингибировании постvakцинального эффекта, что совпадает с результатами других исследователей [14, 16–19].

Результаты нашего исследования соответствуют данным ряда авторов, которые показали, что низкие дозы ГК не влияют на иммуногенность ППВ-23 [20]. Вместе с тем прием ГК в высоких дозах (более 20 мг в сутки в пересчете на преднизолон) может ассоциироваться с недостаточным ответом на данную вакцину [13].

Мы не наблюдали какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания и возникновения новых аутоиммунных расстройств, что согласуется с мнением экспертов из Швейцарии, которые подчеркивают, что вакцинация не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений [21]. Более того, преобладание больных РА и СпА со средней и высокой степенью активности на исходном этапе нашего исследования, а также продемонстрированная значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении 12 мес. наблюдения позволяют говорить о безопасности вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса.

На основании более чем 30-летнего клинического опыта применения у различных контингентов лиц пневмококковые вакцины расцениваются как безопасные. Серьезные нежелательные реакции, в частности анафилактические, регистрировались крайне редко, а связь неврологических осложнений (синдром Гийена – Барре) с введением пневмококковой вакцины не доказана. С этим полностью согласуются данные нашего исследования, в соответствии с которым частота нежелательных реакций у больных РА составила 33%, у больных СпА – 13,9%. Эти

реакции рассматривались как типичные постvakцинальные и претерпели полное обратное развитие в течение 1–5 суток без дополнительных мероприятий. Лишь у двух больных СпА была зарегистрирована выраженная местная реакция, сопровождавшаяся повышением температуры, полностью купированная после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов.

Конечной оцениваемой точкой вакцинации является ее клиническая эффективность. В настоящее время проведено единственное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое показало, что заболеваемость пневмонией у больных РА, получивших ППВ-23 и плацебо, оказалась сопоставимой. Однако несомненным ограничением этого исследования является тот факт, что этиологически верифицированы были только 3 случая пневмококковой пневмонии [22]. В нашем же исследовании в течение 12 мес. наблюдения ни у одного из больных не развилась пневмония. Более того, пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, вынужденные достаточно часто принимать антибакте-

риальные препараты, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации. С нашей точки зрения, это, безусловно, является подтверждением клинической эффективности вакцинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, безопасности и клинической эффективности ППВ-23 у больных РА и СпА. Работа в этом направлении, несомненно, будет продолжена с целью более детальной оценки иммуногенности ППВ-23 в зависимости от терапии ВЗС, в т. ч. на отдаленных сроках наблюдения, а также клинической эффективности и безопасности. Авторы полагают, что результаты данного исследования помогут оптимизировать процесс вакцинации у больных ВЗС.



Поступила / Received 20.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2021

Принята в печать / Accepted 10.06.2021

Список литературы

- Лила А.М., Олюнин Ю.А., Гордеев А.В. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. *Современная ревматология*. 2020;14(2):7–13. <https://www.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-7-13>.
- Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens. *Современная ревматология*. 2019;13(3):102–108. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-102-108>.
- Муравьева Н.В., Белов Б.С., Баранова М.М., Коротаева Т.В. Коморбидные инфекции при спондилоартиритах: современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2020;14(4):103–110. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-103-110>.
- Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В. Проблема инфекций нижних дыхательных путей в ревматологии: актуальность и пути решения. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):58–66. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-58-66>.
- Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Botsios C., Carletto A., Cipriani P., Favalli E.G. et al. Long-Term Anti-TNF Therapy and the Risk of Serious Infections in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison of Adalimumab, Etanercept and Infliximab in the GISEA Registry. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):225–229. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.008>.
- 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://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=13134>.
- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. Frequency of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Compared with Controls: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. <https://doi.org/10.1002/art.10524>.
- 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 Musculoskeletal Dis*. 2020;12:1759720X20962618. <https://doi.org/10.1177/1759720X20962618>.
- Литвинова М.А., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Коморбидные инфекции при ревматоидном артите: частота, структура, профилактика. В: Покровский В.И. (ред.). *Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием*. М.: Медицинское маркетинговое агентство; 2020. С. 131.
- 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;1(2):76–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-76-84>.
- Furer V., Rondaan C., Heijstek M., van Assen S., Bijl M., Agmon-Levin N. et al. Incidence and Prevalence of Vaccine Preventable Infections in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (AIIRD): A Systemic Literature Review Informing the 2019 Update of the EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001041>.
- 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
- Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., Siegrist C.A., Laffitte E., Gabay C. et al. Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Adults Undergoing Immuno-suppressive Treatment for Inflammatory Diseases – A Longitudinal Study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):151. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0663-9>.
- Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A., Truedsson L., Jönsson G., Geborek P. Influence of Methotrexate, TNF Blockers and Prednisolone on Antibody Responses to Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106–111. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei193>.
- Kapetanovic M.C., Roseman C., Jönsson G., Truedsson L. Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Elicits Similar Antibody Response as Standard 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Adult Patients with RA Treated with Immunomodulating Drugs. *Clin Rheumatol*. 2011;30(12):1555–1561. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1856-5>.
- Rasmussen S.L., Fuerst K., Nielsen K.A., Laurberg N.P., Sørensen M.B., Fagerberg S.K. et al. Pneumococcal Antibody Protection in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases with Varying Vaccination Status. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):353–360. <https://doi.org/10.1080/0300742.2020.1732459>.
- Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *J Rheumatol*. 2007;34(2):272–279. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/2/272.long>.
- Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T., Charboneau D., Rubins J.B. The Effect of Tumor Necrosis Factor Blockade on the Response to Pneumococcal Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):283–288. <https://doi.org/10.1053/j.semarthrit.2003.10.003>.
- Kivitz A.J., Schechtman J., Texter M., Fichtner A., de Longueville M., Chartash E.K. Vaccine Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Certolizumab Pegol: Results from a Single-Blind Randomized Phase IV Trial. *J Rheumatol*. 2014;41(4):648–657. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130945>.
- Guerrini G., Franzetti F., Giacomelli R., Meroni L., Riva A., Scirè C.A. et al. Italian Recommendations for Influenza and Pneumococcal Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):245–256. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14029>.
- Bühler S., Eperon G., Ribi C., Kyburz D., van Gompel F., Visser L.G. et al. Vaccination Recommendations for Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14159>.
- Izumi Y., Akazawa M., Akeda Y., Tohma S., Hirano F., Ideguchi H. et al. The 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1207-7>.

References

1. Lila A.M., Olyunin Yu.A., Gordeev A.V. Assessing the Status of Patients with Rheumatoid Arthritis: Modern Tendencies. *Sovremennaya reumatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-7-13>.
2. Belov B.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V. Infectious Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: Status Praesens. *Sovremennaya reumatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-102-108>.
3. Muravyeva N.V., Belov B.S., Baranova M.M., Korotaeva T.V. Comorbid Infections in Spondyloarthritis: A Modern View of the Problem. *Sovremennaya reumatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):103–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-103-110>.
4. Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M., Muravyova N.V. The Problem of Lower Respiratory Tract Infections in Rheumatology: Relevance and Ways of Solution. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(6):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-58-66>.
5. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Botsios C., Carletto A., Cipriani P., Favalli E.G. et al. Long-Term Anti-TNF Therapy and the Risk of Serious Infections in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison of Adalimumab, Etanercept and Infliximab in the GISEA Registry. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):225–229. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.008>.
6. 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://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=13134>.
7. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. Frequency of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Compared with Controls: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. <https://doi.org/10.1002/art.10524>.
8. Chung H.Y., Tam L.S., Chan S.C.W., Cheung J.P.Y., Wong P.Y., Ciang C.O. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization in Patients with Spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2020;12:1759720X20962618. <https://doi.org/10.1177/1759720X20962618>.
9. Litvinova M.A., Muravyeva N.V., Belov B.S. Comorbid Infections in Rheumatoid Arthritis: Frequency, Structure, Prevention. In: Pokrovskiy V.I. (ed.). *Infectious Diseases in the Modern World: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Prevention: Proceedings of the XII Annual All-Russian Internet Congress on Infectious Diseases with International Participation*. Moscow: Meditsinskoye marketingovoye agentstvo; 2020, p. 131. (In Russ.).
10. 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.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-76-84>.
11. Furer V., Rondaan C., Heijstek M., van Assen S., Bijl M., Agmon-Levin N. et al. Incidence and Prevalence of Vaccine Preventable Infections in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (AIRD): A Systemic Literature Review Informing the 2019 Update of the EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with AIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041. <https://doi.org/10.1136/rmopen-2019-001041>.
12. 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
13. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., Siegrist C.A., Laffitte E., Gabay C. et al. Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Adults Undergoing Immunosuppressive Treatment for Inflammatory Diseases – A Longitudinal Study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):151. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0663-9>.
14. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A., Truedsson L., Jönsson G., Geborek P. Influence of Methotrexate, TNF Blockers and Prednisolone on Antibody Responses to Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106–111. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei193>.
15. Kapetanovic M.C., Roseman C., Jönsson G., Truedsson L. Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Elicits Similar Antibody Response as Standard 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Adult Patients with RA Treated with Immunomodulating Drugs. *Clin Rheumatol*. 2011;30(12):1555–1561. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1856-5>.
16. Rasmussen S.L., Fuursted K., Nielsen K.A., Laurberg N.P., Sørensen M.B., Fagerberg S.K. et al. Pneumococcal Antibody Protection in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases with Varying Vaccination Status. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):353–360. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1732459>.
17. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *J Rheumatol*. 2007;34(2):272–279. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/2/272.long>.
18. Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T., Charboneau D., Rubins J.B. The Effect of Tumor Necrosis Factor Blockade on the Response to Pneumococcal Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):283–288. <https://doi.org/10.1053/j.semarthrit.2003.10.003>.
19. Kivitz A.J., Schechtman J., Texter M., Fichtner A., de Longueville M., Chartash E.K. Vaccine Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Certolizumab Pegol: Results from a Single-Blind Randomized Phase IV Trial. *J Rheumatol*. 2014;41(4):648–657. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130945>.
20. Guerrini G., Franzetti F., Giacomelli R., Meroni L., Riva A., Scirè C.A. et al. Italian Recommendations for Influenza and Pneumococcal Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):245–256. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14029>.
21. Bühler S., Eperon G., Ribi C., Kyburz D., van Gompel F., Visser L.G. et al. Vaccination Recommendations for Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14159>.
22. Izumi Y., Akazawa M., Akeda Y., Tohma S., Hirano F., Ideguchi H. et al. The 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1207-7>.

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; baranovamarina103@gmail.com

Сергеева Марина Сергеевна, 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; naumtseva@bk.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; 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; belovbor@yandex.ru

Information about the authors:

Marina M. Baranova, Postgraduate Student, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; baranovamarina103@gmail.com

Marina S. Sergeeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; naumtseva@bk.ru

Natalia V. Muravjeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Studying Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; n-muravjeva@mail.ru

Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Studying Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru

Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа

Л.С. Мошхоева[✉], ORCID: 0000-0003-2076-4131, lmoshxoeva@inbox.ru

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

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

Резюме

Введение. Своевременная диагностика кардиальной автономной невропатии является базисом для снижения риска сердечных осложнений и преждевременной смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа). Поскольку на поздних стадиях заболевания эффективность лечения снижается, пациентам с СД 2-го типа и преддиабетом целесообразно проводить скрининг, включающий сбор анамнеза и нейрофизиологическое обследование для раннего выявления диабетических автономных нарушений.

Цель исследования. Оценка информативности применения кардиоваскулярных функциональных тестов, проводимых путем пульсоксиметрии, на основе сопоставления полученных данных пульсоксиметрического скрининга с результатами количественного вегетативного тестирования (КВТ) на аппарате Case-4 для выявления кардиальной автономной невропатии (КАН) и определения степени поражения вегетативных волокон у пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 пациентов с СД 2-го типа (средний возраст $56,5 \pm 13,5$ года) и 30 здоровых испытуемых (средний возраст 58 ± 10 лет), сопоставимых по полу и возрасту. Пациентам проводились основные кардиоваскулярные рефлекторные тесты. Субъективные ощущения оценивались по опроснику NSC, выраженность неврологического дефицита – по шкале NIS-LL, а невропатический болевой синдром – по шкале TSS.

Результаты. В исследуемой группе больных СД 2-го типа тяжелая КАН выявлена у 13,3% пациентов, умеренная КАН – у 40% пациентов. В контрольной группе (здоровые добровольцы) нарушения вегетативной нервной системы умеренной степени выявлены только у 3,3%. Установлено, что результаты пульсоксиметрических проб с глубоким дыханием сопоставимы с результатами КВТ ($p < 0,001$) в диагностике КАН.

Выводы. Методика пульсоксиметрии информативна в диагностике КАН.

Ключевые слова: диабетическая автономная невропатия, кардиальная вегетативная невропатия, кардиоваскулярные функциональные тесты, вариабельность сердечного ритма.

Для цитирования: Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа. Медицинский совет. 2021;(10):178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-178-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Optimization of the method for diagnostics of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus 2 types

Lyuba S. Moshkhoeva[✉], ORCID: 0000-0003-2076-4131, lmoshxoeva@inbox.ru

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

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

Abstract

Introduction. Early diagnosis of cardiac autonomic neuropathy is the basis for the risk of heart disease and premature death in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes). All patients with type 2 diabetes and prediabetes should undergo annual screening, including history taking and neurophysiologic evaluation, for early diabetic autonomic neuropathy. This article describes a modern diagnostic technique based on changes in heart rate variability, which allows early detection of damage to the parasympathetic nervous system and timely prescribing disease-modifying treatment in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study included 50 patients with type 2 diabetes (cf. Age $56,5 \pm 13,5$ years) and 30 healthy subjects (cf. Age 58 ± 10 years), matched by sex and age. according to the NSC questionnaire, the severity of neurological deficit - according to the NIS-LL scale, neuropathic pain syndrome - according to the TSS scale.

Results. In the study group of patients with type 2 diabetes, severe CAN was detected in 13.3%, moderate CAN in 40% of patients, in 46.6% of patients, CAN was not detected. In the group of healthy volunteers, disorders of the autonomic nervous system of moderate were detected in 3.3%, in the remaining 96.7% of autonomic disorders were not accepted.

Conclusion. The results of pulse oximetric tests with deep breathing are comparable to the results of the QAT device Case-4 ($p < 0,001$). The method of pulse oximetric diagnostics is more practical to use in comparison with the hardware QAT.

Key words: diabetic autonomic neuropathy, cardiac autonomic neuropathy, cardiovascular functional tests, heart rate variability

For citation: Moshkhoeva L.S., Barinov A.N. Optimization of the method for diagnostics of cardial autonomic neuropathy in diabetes mellitus 2 types. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(10):178–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-178-183>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая автономная невропатия (ДАН) – наиболее распространенное и недостаточно диагностируемое осложнение сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа), приводящее к тяжелым нарушениям сердечно-сосудистой системы вследствие повреждения вегетативных волокон. Поскольку распространенность СД неуклонно растет, количество пациентов с ДАН пропорционально увеличивается. Так, согласно результатам первого российского исследования распространенности СД NATION, более 5% россиян страдают СД 2-го типа и почти 20% живут с нарушенной толерантностью к глюкозе – преддиабетом [1], в то время как в популяции больных с впервые выявленным диабетом КАН наблюдается у 11,7%, а у больных со стажем более 10 лет – у 46% [2].

При ДАН могут поражаться любые органы и системы (табл. 1), однако наиболее опасными признаны дисфункции сердечно-сосудистой системы, снижающие качество жизни [3] и часто приводящие к ранней инвалидизации пациентов [4]. Основными сердечно-сосудистыми проявлениями ДАН являются постоянная умеренная тахикардия и фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, снижение циркадных влияний на ритм сердца, повышение риска возникновения аритмий, диабетическая кардиомиопатия и нарушение сократительной функции миокарда, интраоперационные осложнения в виде неожиданной остановки дыхания и сердцебиения [5]. Известно, что КАН является жизнеугрожающим осложнением СД, т. к. смертность в группе больных диабетом с КАН превышает смертность в группе пациентов без КАН в 5 раз [6]. Вследствие длительного бессимптомного течения КАН диагностируется на поздней стадии заболевания, когда эффективность лечения снижается. Прогрессирование автономной невропатии при СД частично обратимо и наиболее эффективно замедляется при назначении патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания [7]. Для более точной диагностики вегетативной дисфункции применяют инструментальные методы исследования, включающие ряд простых неинвазивных кардиоваскулярных тестов (тесты Эвинга), предложенные в конце 1970-х годов и до сих пор являющиеся классическим методом диагностики автономных нарушений (табл. 2).

Методика из 5 стандартизованных тестов D.J. Ewing's [8] включает:

- для оценки симпатических нарушений используются тесты, основанные на изменениях артериально-го давления: ортостатический, тест с использованием изометрической нагрузки;
- парасимпатическую денервацию выявляют такие тесты, как «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест 30/15, основанные на принципах фотоплетизмограммы.

Кроме того, существует ряд опросников, выявляющих симптомы вегетативных расстройств, которые могут применяться для уточнения симптомов автономной невропатии, но не могут верифицировать диагноз по причине своей субъективности. К ним относится, главным образом, опросник невропатических симптомов и изменений NSC (табл. 3) [9], шкала наличия неврологического дефицита в ногах NIS-LL [10], общая шкала симптомов TSS [11] и др. Эти методы хоть и оценивают количественно симптомы поражения периферической нервной системы и степень дефицитарных неврологических расстройств,

Таблица 1. Основные клинические проявления диабетической автономной невропатии

Table 1. Main clinical manifestations of diabetic autonomic neuropathy

Форма ДАН	Клинические проявления
Кардиоваскулярная	<ul style="list-style-type: none"> • Постоянная умеренная тахикардия и фиксированный пульс • Ортостатическая гипотензия • Безболевые ишемия и инфаркт миокарда • Снижение циркадных влияний на вегетативную функцию • Повышение риска возникновения сердечных аритмий вследствие увеличения симпатических влияний. Диабетическая кардиомиопатия и нарушение функции миокарда • Осложнения при анестезии и операции • Нарушение толерантности к физической нагрузке • Дисфункция левого желудочка • Кардиореспираторная остановка • Внезапная смерть • Отечный синдром • Сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам • Изменения на ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца Т, псевдокоронарный подъем сегмента ST)
Респираторная	<ul style="list-style-type: none"> • Апноэ во сне • Нарушение кашлевого рефлекса • Нарушение реакции бронхов на холодный воздух
Гастроинтестинальная	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения моторики пищевода • Гастропарез, пилороспазм • Диабетическая холецистопатия • Запор • Диарея
Урогенитальная	<ul style="list-style-type: none"> • Нейрогенный мочевой пузырь (диабетическая цистопатия) • Эректильная дисфункция • Ретроградная эякуляция • Сексуальная дисфункция у женщин (сухость влагалища и др.)
Судомоторная	<ul style="list-style-type: none"> • Ангиодиз/гипергиодиз (локализованный на лице и конечностях) • Непереносимость жары • Сухая кожа • Вкусовая «потливость» как реакция на определенные продукты
Зрачковая	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение моторики зрачка (недостаточное расширение зрачка в темноте) • Синдром Аргайла Робертсона

● **Таблица 2.** Кардиоваскулярные функциональные тесты (тесты Эвинга)● **Table 2.** Cardiovascular functional tests (Ewing tests)

Проводимый тест	Техника проведения	Нормальное значение	Пограничное значение	Патологическое значение
Тест «глубокое дыхание»	Лежа на спине, пациент медленно и глубоко дышит с частотой 6 дыхательных циклов в минуту	>10%	От 10 до 7	<7% умеренная <3% тяжелая
Тест Вальсальвы	Пациент натуживается в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 сек	>1,21	От 1,11 до 1,20	<1,10
Ортостатическая проба	Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряют АД. Затем пациент встает, и АД измеряют на 2, 4, 6, 8 и 10-й мин	<10 мм рт. ст.	От 11 до 29 мм рт. ст.	>30 мм рт. ст.
Тест 30/15	В ортопрое оценивают интервал R-R через 15 и 30 сек	>1,04	От 1,01 до 1,03	<1,00
Тест с изометрической динамометрией	Пациент сжимает динамометр в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки	>16 мм рт. ст.	От 11 до 15 мм рт. ст.	<10 мм рт. ст.

● **Таблица 3.** Опросник NSC (Neuropathy Symptomsand Changes) – опросник невропатических симптомов и изменений● **Table 3.** NSC (Neuropathy Symptomsand Changes) questionnaire - questionnaire of neuropathic symptoms and alterations

Вегетативные (автономные) симптомы		Да/Нет	Степень тяжести (+, ++, +++)	Изменения симптома (без изменений, лучше, хуже, +, ++, +++, -, --, ---)
1	Предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, не связанное с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическим стрессом			
2	Повторяющаяся тошнота с рвотой непереваренной пищей, особенно по утрам, не связанная с желудочно-кишечными заболеваниями			
3	Персистирующая диарея, особенно ночью, не связанная с заболеваниями кишечника			
4	Потеря контроля над мочевым пузырем, не связанная с гинекологическими проблемами у женщин или заболеваниями предстательной железы у мужчин			
5	Потеря контроля над прямой кишкой, не связанная с ее заболеваниями			
6	Отсутствие эрекции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе			
7	Отсутствие эякуляции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе			
8	Сухость глаз, не связанная с лекарственными препаратами или глазными заболеваниями			
9	Сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта			

Примечание. Заполняется врачом. Каждый симптом оценивается по ряду характеристик. При наличии конкретного симптома в анкете нужно дать однозначный ответ «да» или «нет». При оценке степени выраженности симптома ставят + (симптом слабо выражен); ++ (умеренно выражен); +++ (значительно выражен). При оценке изменений симптома для обозначения улучшения ставят + (незначительное); ++ (умеренное); +++ (значительное); для обозначения ухудшения ставят – (незначительное); – – (значительное) или без изменений.

но не позволяют оценить нарушения функции автономной нервной системы.

Цель исследования – оценить эффективность применения кардиоваскулярных функциональных тестов, проводимых путем пульсоксиметрии и сопоставить полученные данные пульсоксиметрического скрининга с результатами количественного вегетативного тестирования (КВТ) на аппарате Case-4 для выявления кардиальной автономной невропатии (КАН) и определения степени поражения автономной нервной системы у пациентов, страдающих СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Скрининг проводился на базе Университетской клинической больницы №3 Сеченовского университета в Клинике нервных болезней. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Сеченовского университета.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза СД 2-го типа.

Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии органов дыхания и некомпенсированных нарушений сердечно-сосудистой системы в виде нарушений сердечно-

го ритма и проводимости, недавно перенесенного острого инфаркта миокарда, сердечной и дыхательной недостаточности 2-й и 3-й степени, а также исключались пациенты с другими типами периферических полиневропатий.

В исследование включено 50 пациентов с СД 2-го типа (мужчин – 21, женщин – 29), средний возраст – $56,5 \pm 13,5$ года. В контрольную группу вошли 30 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми группами – 9 мужчин и 21 женщина, средний возраст 58 ± 10 лет.

В нашей работе применялись основные кардиоваскулярные функциональные тесты с использованием пульсоксиметрии для анализа вариабельности сердечного ритма:

- Тест «глубокое дыхание», основанный на ускорении частоты сердечных сокращений (ЧСС) на вдохе и урежении на выдохе под влиянием блуждающего нерва. Техника проведения: пациент, лежа на спине, медленно и глубоко дышит с частотой 6 дыхательных циклов в минуту.
- Тест Вальсальвы, основанный на увеличении ЧСС с развитием последующей компенсаторной брадикардии. Техника проведения: пациент натуживается в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 сек.

Всем пациентам проводилось сопоставление данных КВТ на аппарате Case-4 с результатами тестов Эвинга с применением пульсоксиметрической диагностики и использованием простых кардиоваскулярных функциональных тестов. Субъективные ощущения оценивались по опроснику NSC, выраженность неврологического дефицита – по шкале NIS-LL, а невропатический болевой синдром – по шкале TSS.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программных обеспечений Microsoft Excel, Medstatistic.ru с использованием корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные признаки – в виде частоты (%). Достоверность нулевой гипотезы определяли по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Для оценки связи между двумя количественными переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При анализе выборок осуществляли графические диаграммы в программе Microsoft Excel.

● **Рисунок 1.** График зависимости результатов количественного вегетативного тестирования и пульсоксиметрической диагностики в дыхательном teste

● **Figure 1.** Dependency graph of the results of quantitative autonomic testing and pulse oximetry in the breathing test



РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе из 50 больных СД 2-го типа выявлены следующие результаты: тяжелая КАН – у 16% пациентов (3 мужчин и 5 женщин), умеренная – у 38% пациентов (8 мужчин и 11 женщин), у остальных 46% пациентов (мужчин – 10, женщин – 13) признаков КАН по данным кардиоваскулярных функциональных тестов не выявлено.

В группе здоровых добровольцев умеренная КАН выявлена у 3,3% (1 женщина); среди остальных пациентов – у 96,7% (9 мужчин, 20 женщин) не диагностирована КАН по результатам проведенного исследования.

При проведении парного сравнительного анализа средних значений коэффициента вариабельности сердечного ритма в группах пациентов с диабетом и контроля с использованием t-критерия Стьюдента получены следующие данные: коэффициент Стьюдента = 6,04; $f = 78$; tкрит. = 1,991 при $\alpha = 0,05$, соответственно, значения достоверно различаются ($p = 0,000000$).

Результаты пульсоксиметрических тестов с глубоким дыханием коррелировали ($R = 0,9$) с результатами КВТ аппаратом Case-4 ($p < 0,001$) (рис. 1).

Счет симптомов вегетативной невропатии по шкале NSC коррелировал ($R = 0,74$) с результатами тестов Эвинга ($p < 0,05$) (рис. 2).

Наиболее релевантным для КАН в шкале NSC оказался симптом «сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта» ($p < 0,001$). Тяжесть невропатических нарушений по шкале NIS-LL коррелировала ($R = 0,7$) с выраженной автономными расстройствами ($p < 0,05$) (рис. 3).

Значимая корреляция невропатического болевого синдрома по шкале TSS ($R = 0,46$) с выраженной автономными расстройствами и дефицитарных невропатических расстройств по шкале NIS-LL не выявлена ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика автономных расстройств, связанных с СД 2-го типа, является актуальной проблемой для специалистов, поскольку в рутинной клинической практике диагноз «КАН» устанавливается пациентам крайне редко

● **Рисунок 2.** График зависимости кадиоваскулярных тестов (тестов Эвинга) и опросника невропатических симптомов и изменений (шкала NSC)

● **Figure 2.** Dependency graph of cardiovascular tests (Ewing tests) and neuropathic symptoms and alterations questionnaire (NSC scale)



● **Рисунок 3.** График зависимости автономных (тесты Эвинга) и невропатических нарушений (шкала NIS-II)

● **Figure 3.** Diagram of correlation between autonomic (Ewing's tests) and neuropathic disorders (NIS-II scale)



ввиду отсутствия у врачей первичного звена навыков и алгоритма обследования таких больных. Ядром успешного лечения и предотвращения прогрессирования вегетативных нарушений является коррекция факторов риска, ранняя диагностика и гликемический контроль.

Основная причина несвоевременного начала болезнь-модифицирующей терапии ДАН и стойкого снижения качества и продолжительности жизни пациентов с диабетом – поздняя диагностика нарушений вегетативной нервной системы, т. к. на ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно и становится клинически очевидным только на поздних стадиях, когда имеются необратимые изменения.

Предложенные рядом авторов методы диагностики автономной нервной системы с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ и оценки интервалов R-R, в частности Ф.В. Валеевым, М.Р. Шайдуллиной [12], С.В. Котовым [13] и др., с нашей точки зрения, обладают высокой информативностью, но практически для амбулаторного применения по причине своей недоступности, габаритности, затратности по времени и расходным материалам.

Обладая высокой чувствительностью и селективностью, методика пульсоксиметрической оценки вариабельности ЧСС при глубоком дыхании позволяет диагностировать ДАН уже на доклиническом этапе и количественно определить степень вегетативного дефицита, что особенно важно для контроля эффективности лечения ДАН.

Поскольку прогрессирование автономной невропатии при СД частично обратимо и замедляется на ранних ста-

диях заболевания при модификации образа жизни и назначении патогенетической терапии, всем пациентам с СД и преддиабетом целесообразно ежегодно проводить скрининг, включающий клинические симптомы (табл. 1–3) и нейрофизиологическое обследование для раннего выявления признаков КАН [7]. Учитывая возможность снижения смертности и предотвращения осложнений за счет ранней диагностики КАН, применение пульсоксиметрического тестирования пациентам с СД должно превратиться в стандартную процедуру в рутинной амбулаторной практике.

ВЫВОДЫ

Таким образом, для диагностики автономных расстройств используется метод КВТ, который выполняется на аппарате Case-4 и обладает высокой информативностью, но имеет такие недостатки, как малодоступность, громоздкость для амбулаторного применения. На основании проведенного нами исследования мы предполагаем использование методики пульсоксиметрической диагностики с применением кардиоваскулярных функциональных тестов (тест «глубокое дыхание») для раннего скрининга и уточнения степени тяжести КАН в клинической практике.



Поступила / Received 12.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2021

Принята в печать / Accepted 11.06.2021

Список литературы

- Гурьева И.В., Светлова О.В. Возможности метаболической терапии при лечении микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета: роль таурина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):42–49. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-metabolicheskoy-terapii-pri-lechenii-mikro-i-makrososudistyih-oslozhneniy-saharnogo-diabeta-rol-taurina>.
- Ziegler D., Voss A., Rathmann W., Strom A., Perz S., Roden M. et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4. *Diabetologia*. 2015;58:1118–1128. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3534-7>.
- Новосадова М.В., Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихология, психосоматика*. 2011;3(2):25–43. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-143>.
- Vinik A.I., Maser R.E., Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope. *Diabet Med*. 2011;28(6):643–651. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03184.x>.
- Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме. В: *Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования*. Москва, 24 марта 2020 г. М.: Издательство Академии Медицины и Фармацевтики, 2020. 110 с. Режим доступа: <https://www.internauka.org/conf/med/xliii>.
- Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация диагностики кардиоваскулярной автономной невропатии при диабете и метаболическом синдроме. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021;17(1):127–131. Режим доступа: http://ssmj.ru/system/files/2021_01-1_127-131.pdf.
- Szatanek F., Jebelovszki É., Gaszner B., Zrínyi M., Páll D., Kempler P., Harangi M. Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Orv Hetil*. 2019;160(35):1366–1375. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31491>.
- Ewing D.J. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55(4):321–327. <https://doi.org/10.1042/cs0550321>.
- Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В., Яхно Н.Н. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*. 2000;5(5):14–19.
- Dyck P.J., Davies J.L., Litchy W.J., O'Brein P.C. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997;49(1):229–239. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.229>.
- Ziegler D., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(2 Suppl.):S62–S66. <https://doi.org/10.2337/diab.46.2.S62>.
- Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет*. 2009;12(4):55–60. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5706>.
- Котов С.В., Рудакова И.Г., Исаакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;11(1):822–830. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Diabeticheskaya_neyropatiya_raznoobrazie_klinicheskikh_form_lekciya/

References

- Guryeva I.V., Svetlova O.V. Possibilities of metabolic therapy in the treatment of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus: the role of taurine. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):42–49. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-metabolicheskoy-terapii-pri-lechenii-mikro-i-makrososudistyih-oslozhneniy-saharnogo-diabeta-rol-taurina>.
- Ziegler D., Voss A., Rathmann W., Strom A., Perz S., Roden M. et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4. *Diabetologia*. 2015;58:1118–1128. (In Russ.) <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3534-7>.
- Novosadova M.V., Barinov A.N. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Nevrologia, neiropsihatria, psichosomatika = Neurology, Neuropsychology, Psychosomatics*. 2011;3(2):25–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-143>.
- Vinik A.I., Maser R.E., Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope. *Diabet Med*. 2011;28(6):643–651. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03184.x>.
- Moshkhoeva L.S., Barinov A.N. Clinical manifestations and diagnosis of autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. In: *Modern Medicine: New Approaches and Relevant Research*. Moscow, 24 March 2020. Moscow: Internauka; 2020. 110 p. (In Russ.) Available at: <https://www.internauka.org/conf/med/xliii>.
- Moshkhoeva L.S., Barinov A.N. Optimization of the diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(1):127–131. (In Russ.) Available at: http://ssmj.ru/system/files/2021_01-1_127-131.pdf.
- Szatanek F., Jebelovszki É., Gaszner B., Zrínyi M., Páll D., Kempler P., Harangi M. Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Orv Hetil*. 2019;160(35):1366–1375. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31491>.
- Ewing D.J. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55(4):321–327. <https://doi.org/10.1042/cs0550321>.
- Strokov I.A., Barinov A.N., Novosadova M.V., Yakhno N.N. Clinical methods for assessing the severity of diabetic polyneuropathy. *Neurological Journal*. 2000;5(5):14–19. (In Russ.)
- Dyck P.J., Davies J.L., Litchy W.J., O'Brein P.C. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997;49(1):229–239. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.229>.
- Ziegler D., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(2 Suppl.):S62–S66. <https://doi.org/10.2337/diab.46.2.S62>.
- Valeeva F.V., Shaydullina M.R. Diagnosis of diabetic autonomous cardioneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;12(4):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5706>.
- Kotov S.V., Rudakova I.G., Isaakova E.V., Volchenkova T.V. Diabetic neuropathy: variety of clinical forms (lecture). *RMJ. Medical Review*. 2017;11:822–830. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Diabeticheskaya_neyropatiya_raznoobrazie_klinicheskikh_form_lekciya/

Информация об авторах:

Мошхоева Люба Султановна, врач-невролог, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; lmoshxoeva@inbox.ru

Баринов Алексей Николаевич, к.м.н., врач-невролог, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mmom-mc@mail.ru

Information about the authors:

Lyuba S. Moshkhoeva, Neurologist, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lmoshxoeva@inbox.ru

Aleksey N. Barinov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mmom-mc@mail.ru