



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 19

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Наталья Марченко, Юлия Чередниченко,
Ирина Филиппова, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Балицкая,
Сергей Палилов, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер®

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. 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 25 ноября 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2021

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

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

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи разме-
щается 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 <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2021
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2021
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2021
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.04.2021
№8	Дерматология/косметология <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	31.05.2021
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2021
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2021
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2021
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2021
№16	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2021
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2021
№18	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2021
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2021



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsleser©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

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

Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.
Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office. 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 St.,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on November 25, 2021.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2021

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> <i>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№ 19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> <i>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

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

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

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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

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

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

Гусаев 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*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Явлов 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 Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named 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.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (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.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

S.F. Gnusayev, 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. 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, Veltitshev 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.), 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*)

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

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Outpatients Clinic No. 1 (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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; General Director 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. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-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*)

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

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 события8

Цереброваскулярные заболевания

Кулеш А.А., Демина Д.А., Белопасова А.В., Мехряков С.А.,
Виноградов О.И., Сыромятникова Л.И., Зеньков А.А.

Криптогенный инсульт.
Часть 2: парадоксальная эмболия16

Парфенов В.А.
Болезнь Миньера и хронические
цереброваскулярные заболевания35

Пизова Н.В.
Эффекты дипиридамола
и его применение в неврологии.41

Когнитивные расстройства

Бордовский С.П., Крупенин П.М., Розен А.И., Евзиков Г.Ю.,
Киричук Я.В., Фанталис Д., Преображенская И.С.
Послеоперационные когнитивные нарушения: этиология,
клинические проявления, подходы к диагностике.49

Новикова М.С., Захаров В.В.
Лечение недементных сосудистых
когнитивных расстройств57

Терапия боли

Парфенов В.А., Ламкова И.А.
Физическая активность у пациентов с поясничной
неспецифической болью на фоне терапии67

Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И.
Терапия болевого синдрома топическими нестероидными
противовоспалительными препаратами.74

Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х.
Острая скелетно-мышечная боль в шее и спине81

Головная боль и головокружение

Антоненко Л.М.
Современные аспекты лечения различных видов
головозножения91

Нервно-психические расстройства

Вашенко Н.В., Ужахов А.М., Азимова Ю.Э.
Коррекция нарушений сна у пациентов
с тригеминальными вегетативными цефалгиями100

Паркинсонизм

Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Соловьева А.С.
Лекарственные средства, ассоциированные
с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом109

Заболевания периферической нервной системы

Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Нажмудинов Р.З.,
Воробьева М.Н., Власенко А.И.
К вопросу о роли противовоспалительных препаратов
в комплексной терапии больных
с синдромом карпального канала119

Головачева В.А., Головачева А.А.
Принципы лечения пациентов с диабетической
полиневропатией в условиях пандемии COVID-19126

Пизова Н.В.
Основные метаболические и токсические полинейропатии
в клинической практике134

Демиелинизирующие заболевания

Попова Е.В.
Клинический случай COVID-19 у пациента
на терапии препаратом алемтузумаб148

Ревматология

Чичасова Н.В., Лила А.М.
Место внутрисуставного введения глюкокортикоидов:
современные рекомендации.155

Цурко В.В., Громова М.А.
Гендерные особенности течения подагры
и различия в ответе на прием ингибиторов
ксантиноксидазы164

Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.,
Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В.
Изучение факторов риска развития остеопороза
при ревматоидном артрите в реальной клинической
практике170

Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М.
Противовоспалительные препараты
и иммуногенность вакцин у пациентов
с ревматическими заболеваниями.177

Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В.,
Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.
Клиническое значение колхицина в фармакотерапии
кардиоваскулярной патологии у пациентов
с гиперурикемией при ревматических заболеваниях.188

Практика

Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф., Губеев Б.Э.
Нарушения сна и их коррекция у пациентов
с хронической болью в спине.201

Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И.
Мелоксикам в терапии болевого синдрома у пациентов
с коморбидными заболеваниями.209

Content

News, discoveries and events 8

Cerebrovascular diseases

Kulesh A.A., Demin D.A., Belopasova A.V., Mekhryakov S.A.,
 Vinogradov O.I., Syromyatnikova L.I., Ziankou A.A.
 Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism.16

Parfenov V.A.
 Ménière's disease and chronic cerebrovascular diseases.35

Pizova N.V.
 Effects of dipyrindamole
 and its use in neurology.41

Cognitive impairment

Bordovsky S.P., Krupenin P.M., Rozen A.I., Evzikov G.Yu.,
 Kirichuk Y.V., Fantalis D., Preobrazhenskaya I.S.
 Postoperative cognitive dysfunction:
 etiology, clinical features, diagnosis.49

Novikova M.S., Zakharov V.V.
 Treatment of non-demented
 vascular cognitive disorders57

Pain therapy

Parfenov V.A., Lamkova I.A.
 Physical activity in patients with nonspecific
 low back pain in therapy.67

Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I.
 Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs
 for management of pain syndrome74

Maksimov Y.N., Khaibullina D.K.
 Acute musculoskeletal neck and back pain81

Headache and dizziness

Antonenko L.M.
 Current aspects of the treatment
 of different types of vertigo91

Neuropsychiatric disorders

Vashchenko N.V., Uzhakhov A.M., Azimova Ju.E.
 Sleep disturbance management in patients with trigeminal
 autonomic cephalalgias100

Parkinsonism

Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Soloveva A.S.
 Drugs associated with DIP.109

Peripheral nervous system diseases

Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Nazhmudinov R.Z.,
 Vorobieva M.N., Vlasenko A.I.
 Role of anti-inflammatory drugs in the complex
 therapy of patients with carpal tunnel syndrome.119

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.
 Principles of Treatment of Patients with Diabetic Polyneuropathy
 in the COVID-19 Pandemic126

Pizova N.V.
 Major metabolic and toxic polyneuropathies
 in clinical practice134

Demyelinating diseases

Popova E.V.
 Clinical case of COVID-19
 in a patient treated with alemtuzumab148

Rheumatology

Chichasova N.V., Lila A.M.
 Intra-articular glucocorticoid injection site:
 best practice guidelines155

Tsurko V.V., Gromova M.A.
 Gender characteristics of gout and differences
 in response to taking xanthine oxidase inhibitors164

Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V.,
 Sivordova L.E., Zavodovskii B.V.
 Study of risk factors for the osteoporosis development in
 rheumatoid arthritis in real clinical practice170

Belov B.S., Muravyeva N.V., Baranova M.M.
 Anti-inflammatory drugs and immunogenicity of vaccines in
 patients with rheumatic diseases.177

Sivordova L.E., Polyakova J.V., Papichev E.V.,
 Akhverdyan Y.R., Zavodovskii B.V.
 Clinical significance of colchicine in pharmacotherapy of
 cardiovascular pathology in patients with hyperuricemia in
 rheumatic diseases188

Practice

Kochergina O.S., Rakhmatullina E.F., Gubeev B.E.
 Sleep disorders and their correction in patients
 with chronic back pain201

Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I.
 Meloxicam in pain syndrome treatment
 of comorbid diseases patients.209

Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия

А.А. Кулеш^{✉1}, aleksey.kulesh@gmail.com, Д.А. Демин², А.В. Белопасова³, С.А. Мехряков⁴, О.И. Виноградов⁵, Л.И. Сыромятникова¹, А.А. Зеньков²

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань); 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

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

⁴ Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2

⁵ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Резюме

Криптогенный инсульт – подтип инсульта, связанный с гетерогенной группой патогенетических механизмов, оставшихся нераскрытыми в результате проведения расширенного диагностического поиска, который устанавливается у каждого 3–4 пациента с ишемическим инсультом. Парадоксальная эмболия служит важной причиной криптогенного инсульта и ТИА у пациентов молодого возраста. Она может реализоваться через открытое овальное окно (ООО), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и легочную артериовенозную мальформацию (ЛАВМ). При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на парадоксальную эмболию следует учитывать факторы, связанные с маневром Вальсальвы, тромбоз глубоких вен/ТЭЛА или предрасполагающие к ним состояния или ситуации, а также симптомы наследственной геморрагической телеангиэктазии (телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, геморрагический синдром) и ЛАВМ (одышка, кровохарканье). При подозрении на парадоксальную эмболию необходимо проведение ступенчатого диагностического поиска, включающего транскраниальную доплерографию с пузырьковой пробой, чреспищеводную эхокардиографию с контрастированием, а также КТ-ангиопульмонографию. Диагностика релевантных клинических состояний подразумевает поиск предсердных тахикардий, тромбоза глубоких вен и тромбофилии. Тогда как патогенетическая роль ДМПП и ЛАВМ в развитии эмболического криптогенного инсульта не подлежит сомнению, определение клинической значимости ООО должно проводиться с учетом ряда факторов, в числе которых наличие тромбоза глубоких вен/ТЭЛА, выраженность право-левого шунта, присутствие аневризмы МПП, результат шкалы RoPE и факт выявления тромбофилии. Метод вторичной профилактики ишемического инсульта или ТИА на фоне ООО должен подбираться индивидуально в зависимости от клинической значимости аномалии, коморбидной патологии: эндоваскулярная окклюзия, антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия. Вторичная профилактика на фоне ДМПП и ЛАВМ включает такие хирургические методы, как эндоваскулярную окклюзию или открытое хирургическое вмешательство с последующим мониторингом их эффективности.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, ESUS, парадоксальная эмболия, открытое овальное окно, дефект межпредсердной перегородки, легочная артериовенозная мальформация

Для цитирования: Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В., Мехряков С.А., Виноградов О.И., Сыромятникова Л.И., Зеньков А.А. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет.* 2021;(19):16–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism

Aleksey A. Kulesh^{✉1}, aleksey.kulesh@gmail.com, Dmitry A. Demin², Anastasia V. Belopasova³, Sergey A. Mekhryakov⁴, Oleg I. Vinogradov⁵, Lyudmila I. Syromyatnikova¹, Aliaksandr A. Ziankou²

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan); 4, Pokrovskaya Roscha St, Astrakhan, 414011, Russia

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

⁴ City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia

⁵ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Abstract

Cryptogenic stroke (CS) is defined as a subtype of stroke associated with a heterogeneous group of pathogenetic mechanisms that remained undetermined in the course of advanced diagnostic research. One third or fourth of the ischemic strokes is cryptogenic. Paradoxical embolism is considered the important cause of cryptogenic stroke and transient ischaemic attack (TIA) in young patients. It may occur via the following: patent foramen ovale (PFO), atrial septal defect (ASD), and pulmonary arteriovenous malformation (PAVM). When interviewing patients with suspected paradoxical embolism to obtain their health history, a

practitioner should consider factors associated with Valsalva maneuvers, deep vein thrombosis/PE or predisposing conditions or situations, as well as symptoms of hereditary hemorrhagic telangiectasia (telangiectasia of the skin and mucous membranes, hemorrhagic syndrome) and pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) (shortness of breath, hemoptysis). If paradoxical embolism is suspected, it is necessary to conduct a stepwise diagnostic search, including transcranial Doppler ultrasound with bubble test, contrast-enhanced transesophageal echocardiography, and CT angiopulmonography. Diagnosis of relevant clinical conditions involves a search of atrial tachyarrhythmias, deep vein thrombosis, and thrombophilia. As the pathogenetic role of ASD and PAVMs in the development of embolic cryptogenic stroke is beyond doubt, the clinical significance of PFO should be determined taking into account several factors, including the presence of deep vein thrombosis/PE, the severity of the right-left shunt, the presence of ASD, the RoPE score, and detection of thrombophilia. The secondary prevention techniques of ischemic stroke or TIA with underlying PFO should be selected on a case-by-case basis, depending on the clinical significance of the anomaly, comorbid pathology, life expectancy of the patient: endovascular occlusion, anticoagulant or antiplatelet therapy. The secondary prevention with underlying ASD and LAVM includes surgical techniques such as endovascular occlusion or open surgery followed by monitoring of their effectiveness.

Keywords: cryptogenic stroke, ESUS, paradoxical embolism, open foramen ovale, atrial septal defect, pulmonary arteriovenous malformation

For citation: Kulesh A.A., Demin D.A., Belopasova A.V., Mekhryakov S.A., Vinogradov O.I., Syromyatnikova L.I., Ziankou A.A. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Криптогенный инсульт (КИ) – подтип инсульта, связанный с гетерогенной группой патогенетических механизмов, оставшихся нераскрытыми в результате проведения расширенного диагностического поиска, который устанавливается у каждого 3–4 пациента с ишемическим инсультом [1–3]. Этиология криптогенного инсульта может быть обусловлена кардиоэмболией на фоне невыявленного эмбологического источника в сердце (например, пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП); аорто-артериальной эмболией (атероматоз дуги аорты, нестенозирующие уязвимые бляшки экстра- и интракраниальных артерий); парадоксальной эмболией (ПЭ) на фоне открытого овального окна (ООО), дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) или легочных артериовенозных мальформаций (ЛАВМ); а также канцер-ассоциированной эмболией [4, 5]). В недавней статье мы обсудили роль аорто-артериальных источников эмболии в развитии КИ [6].

ООО является важной потенциальной причиной КИ, особенно у пациентов молодого и среднего возраста [7, 8]. До 2017 г. роль аномалии в развитии инсульта считалась спорной. После опубликования результатов исследований CLOSE, REDUCE, RESPECT и DEFENSE-PFO наступил этап активного поиска ООО и его эндоваскулярного закрытия [9–12]. В настоящее время формируется более взвешенное отношение к определению патогенетической значимости ООО. В данной статье обсуждаются современные подходы к диагностике и вторичной профилактике ишемического инсульта на фоне ПЭ вследствие наличия ООО, ДМПП и ЛАВМ.

АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

Овальное окно с лоскутным клапаном между правым и левым предсердиями, образованное первичной и вторичной перегородкой, является важным компонентом

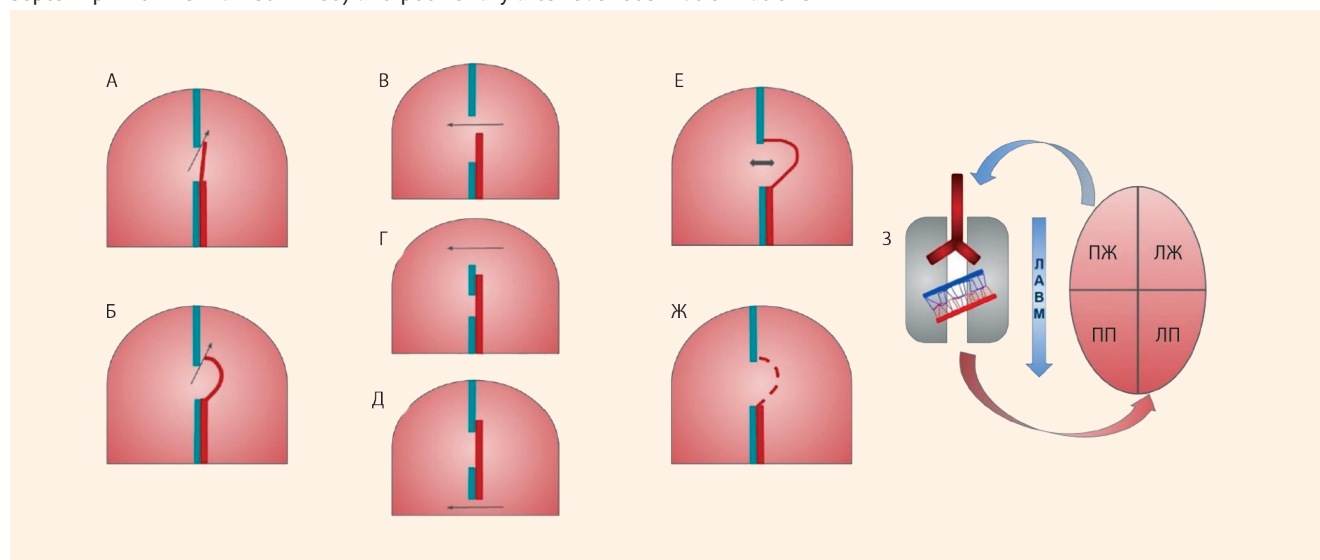
кровообращения плода. Так, кровь, насыщенная кислородом, поступает из пупочной вены и через нижнюю полую вену попадает в правое предсердие. Евстахиева заслонка (клапан) нижней полую вены перенаправляет поток крови к овальному отверстию и, соответственно, в левое предсердие, минуя легочную ткань. После рождения и расправления легких повышение давления в левом предсердии закрывает (прижимает) лоскутный клапан, в результате чего происходит полное сращение первичной и вторичной перегородок, а место овального отверстия становится овальной ямкой. Евстахиева заслонка теряет свою значимость и редуцируется [13].

У части индивидов сообщение между предсердиями сохраняется. Оно представлено либо клапаном – ООО, либо несостоятельностью (недоразвитием) первичной и/или вторичной перегородки – ДМПП, который, в отличие от ООО, представляет собой «минус ткань» [14, 15]. В зависимости от локализации выделяют четыре вида ДМПП: *ostium secundum* (80%), *ostium primum* (10%), *sinus venosus* (5–10%) и дефект коронарного синуса (1–5%). В случае «избыточности» ткани формируется аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), при которой отмечается экскурсия части или всей МПП в сторону левого или правого предсердия диаметром более 10 мм или/и общим размером экскурсии более 15 мм. АМПП может быть изолированной или сочетаться с ООО, что наблюдается у 8 из 10 пациентов. АМПП также может иметь одну или несколько перфораций [13, 14, 16, 17].

ЛАВМ представляют собой патологические коммуникации между легочными артериями и венами в обход капиллярного русла. Они могут приводить к ПЭ за счет прямого право-левого сообщения между артериальной и венозной системой кровообращения [18]. ЛАВМ возникают вследствие aberrantного развития легочных артерий и вен из одного сплетения и медленно растут на фоне увеличения внутрисосудистого артериального кровотока, особенно в пубертатном периоде и во время беременности. ЛАВМ

● **Рисунок 1.** Схематическое представление вариантов патологии межпредсердной перегородки (зеленый цвет – вторичная перегородка, красный цвет – первичная перегородка) и легочных артериовенозных мальформаций

● **Figure 1.** Illustrative representation of options for interatrial septum pathology (the septum secundum is marked in green, the septum primum is marked in red) and pulmonary arteriovenous malformations



А – открытое овальное окно; Б – открытое овальное окно с аневризмой межпредсердной перегородки; В – вторичный дефект межпредсердной перегородки; Г – дефект межпредсердной перегородки типа *sinus venosus*; Д – первичный дефект межпредсердной перегородки; Е – аневризма межпредсердной перегородки; Ж – аневризма межпредсердной перегородки с перфорациями; З – легочная артериовенозная мальформация (иллюстрация авторов)

подразделяются на простые (80%) и сложные (20%). Простая ЛАВМ состоит из одной питающей артерии, соединяющейся с одной или несколькими дренирующими венами. Если размер полости аневризмы достаточно большой, то в ней может формироваться тромб. Сложные ЛАВМ кровоснабжаются несколькими артериями, которые соединяются с несколькими дренирующими венами через аневризматический мешок с перегородками. Редкие варианты ЛАВМ включают диффузные и телеангиэктатические (феномен матового стекла) мальформации [19]. Варианты аномалии МПП и ЛАВМ схематично представлены на *рис. 1*.

ИСТОЧНИКИ И МЕХАНИЗМЫ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

В норме капиллярное ложе легких действует как фильтр, предотвращающий попадание эмболического материала из венозной крови в артериальную. Однако при ПЭ происходит миграция тромба из венозной системы через отверстия в перегородках сердца или ЛАВМ

с последующей церебральной и/или системной артериальной эмболией [20]. Типы и источники образования эмболического материала представлены в *табл. 1*.

Помимо наличия источника тромбоэмбола, необходимо второе условие для развития ПЭ при аномалии МПП: повышение давления в правом предсердии, способствующее право-левому шунту (ПЛШ), т.к. в норме давление в левом предсердии выше, чем в правом. У здоровых людей это возможно во время ранней систолы желудочков или во время маневра Вальсальвы, эквивалентом которого являются кашель, чихание, смех, поднятие тяжестей, натуживание при дефекации или мочеиспускании, рвота, приседание на корточки. Данные анамнестические особенности являются важной клинической подсказкой в определении аномалии МПП как причины инсульта у молодых пациентов. Дополнительными факторами, способствующими возникновению ПЛШ, могут быть удлиненный Евстахийев клапан или сеть Киари (остаток эмбрионального правого клапана венозного синуса), которые направляют кровь из нижней полый

● **Таблица 1.** Типы и источники эмболического материала при парадоксальной эмболии

● **Table 1.** Types and sources of embolic material in paradoxical embolism

Тип эмбола	Потенциальные причины
Тромбоэмбол	Вены нижних конечностей или таза (тромбоз или транзитное тромбообразование), АМПП, ООО или ЛАВМ (тромбоз <i>in situ</i>), тромбы на электродах кардиостимулятора в правых камерах сердца или постоянном венозном катетере [21–27]
Материальный эмбол	Веgetации трикуспидального клапана, септические эмболы из ЛАВМ, папиллярная фиброэластомы или другие опухоли сердца [25, 28]
Жировой эмбол	Скелетная травма или ортопедические/пластические операции [29]
Воздушный эмбол	Системы для внутривенных инфузий [30]

вены к межпредсердной перегородке, что препятствует закрытию ООО и способствует ПЭ [20].

РОЛЬ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ООО – самая распространенная кардиальная аномалия, которая встречается по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) у каждого четвертого индивида и обуславливает 95% всех случаев ПЛШ [31]. Согласно наиболее радикальным подсчетам аномалия обнаруживается у трети пациентов с КИ молодого и среднего возраста, являясь причиной мозговой катастрофы у 2/3 больных. У пациентов с КИ старше 55 лет ООО встречается реже и является причиной инсульта в 15% случаев [2, 9, 10, 32]. По данным других авторов при КИ вероятность обнаружения ООО выше по сравнению с контролем в 3 раза, а у пациентов ≤55 лет – в 5 раз [33]. У пациентов с эмболическим инсультом из неустановленного источника (ESUS) ООО определяется в 7,4–12,6% случаев [34, 35]. Частота встречаемости АМПП зависит от популяции исследования и методов диагностики, составляя в среднем 2,4% среди взрослого населения [36]. Установлено, что доля пациентов с возможным эмболическим инсультом и АМПП варьирует от 7,9% до 15,0% [37, 38]. В исследовании L. Cabanes и соавт., проведенном в 1993 г. среди пациентов моложе 55 лет, наличие АМПП повышало риск инсульта в 4,3 раза, а сочетание АМПП с ООО – в 33 раза [39]. По данным анализа госпитального регистра регионального сосудистого центра Государственной клинической больницы № 4 г. Перми аномалия МПП служит причиной ишемического инсульта у 16,5% пациентов моложе 45 лет [40].

Выявление ООО у пациента с КИ требует оценки его значимости как причины ПЭ. Под ООО-ассоциированным ишемическим инсультом понимают инсульт, проявляющийся поверхностными, большими глубинными или ретинальными инфарктами при наличии ООО умеренного/высокого риска и отсутствии других причин церебральной эмболии [41]. Помимо ПЭ, к развитию ООО-ассоциированного инсульта может привести тромбообразование *in situ* в области ООО или АМПП, суправентрикулярная аритмия (ФП или трепетание предсердий) и предсердная кардиопатия. Наличие АМПП может способствовать «открытию» ООО при каждом сердечном цикле, тем самым повышая вероятность развития ПЭ [10, 42, 43]. АМПП без сопутствующего ООО изредка может служить причиной инсульта при наличии предрасполагающих (протромботических) факторов [24].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациент, 38 лет, с центральным острым вестибулярным синдромом, который развился на следующий день после того, как пациент носил ведра с водой. КТ головного мозга при поступлении – норма, КТ-ангиография – крупные артерии проходимы. Проведен внутривенный тромболизис алтеплазой. МРТ головного мозга на 3 сутки

продemonстрировала небольших размеров острый инфаркт в бассейне левой задней нижней мозжечковой артерии. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, церебральной селективной ангиографии, трансторакальной ЭхоКГ патологии не выявлено. По результатам пузырьковой пробы зарегистрировано 11 микроэмболических сигналов. При проведении ЧП-ЭхоКГ с контрастированием визуализировано ООО 1,5 мм (длина тоннеля 15 мм) с массивным сбросом микропузырьков в левые камеры, аневризма МПП R-типа 17х11 мм. Пациент выписан на 10 день без неврологического дефицита. Рекомендован прием АСК 100 мг и эндоваскулярная окклюзия ООО (рис. 2А – В).

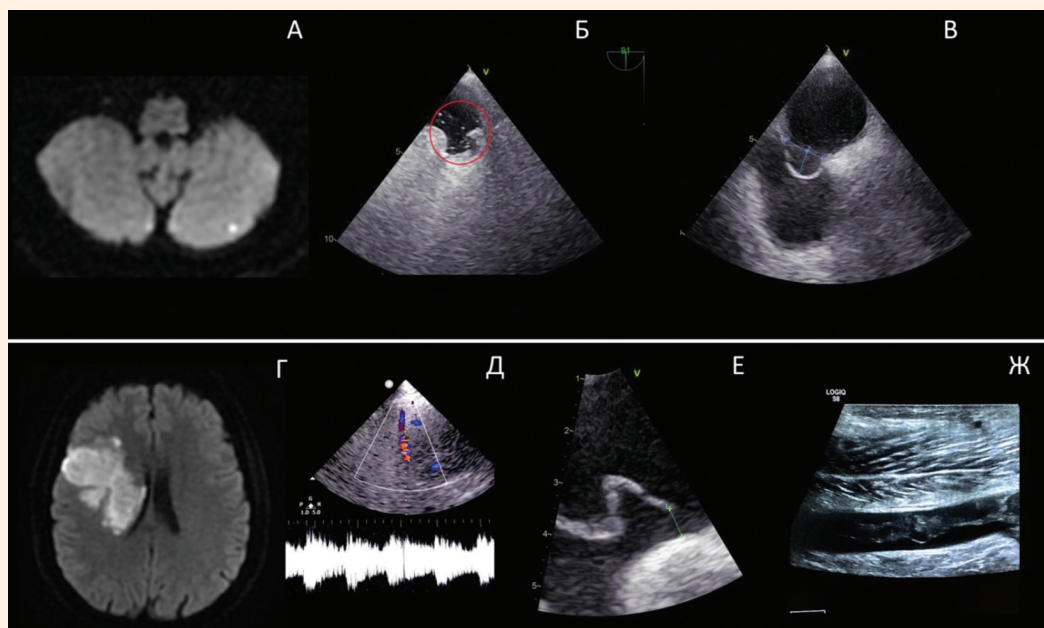
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациентка, 56 лет, вела здоровый образ жизни, сердечно-сосудистыми заболеваниями не страдала. В начале декабря 2020 г. перенесла коронавирусную пневмонию, лечилась дома. 12 декабря утром упала в связи с развившейся слабостью в левых конечностях, не смогла самостоятельно встать, доставлена в стационар через 13 ч с левосторонней центральной гемиплегией и синдромом игнорирования (NIHSS 16 баллов). Сформировался эмболический инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии. Стандартный поиск причины инсульта не дал результата, установлен ESUS. Выполнена ТКДГ с пузырьковой пробой – обнаружен «занавес» из микропузырьков. ЧП-ЭхоКГ позволила визуализировать ООО диаметром 6 мм, а также аневризму МПП с экскурсией 22 мм. При проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей выявлен тромбоз задней большеберцовой и подколенной вены справа. Назначен прямой оральным антикоагулянт, пациентка направлена на эндоваскулярную окклюзию ООО (рис. 2Г – Ж).

ДМПП занимает третье место по распространенности среди всех типов врожденных пороков сердца с оценочной частотой 56 случаев на 100 000 новорожденных [44]. ДМПП составляет 25–30% случаев врожденных пороков сердца, диагностированных во взрослом возрасте [45]. Чаще встречаются спорадические и изолированные формы ДМПП, однако возможны наследственные случаи. Связь ДМПП с развитием инсульта менее изучена в сравнении с ООО или АМПП. В одной серии наблюдений из 103 пациентов (средний возраст 52 года) с предполагаемой ПЭ и аномалией МПП, подвергшихся чрескожной окклюзии, изолированное ООО присутствовало в 79% случаев, а ДМПП (изолированный или в сочетании с ООО) – в 21% наблюдений [46]. В исследовании A. Bannan et al. частота ПЭ среди пациентов с ДМПП, прошедших чрескожное закрытие дефекта, составила 14% [47].

К причинам ДМПП-ассоциированного инсульта относится ПЭ при транзитном ПЛШ на фоне ранней систолы желудочков, маневра Вальсальвы или кардиоэмболия на фоне ФП и трепетания предсердий [48, 49]. Возраст-зависимое сосуществование суправентрикулярной аритмии и ДМПП продемонстрировано в исследовании F. Berger

● **Рисунок 2.** Клинические примеры ООО-ассоциированного инсульта
 ● **Figure 2.** Clinical examples of PFO-associated stroke



А–В. ООО-ассоциированный вертебробазилярный инсульт: А – острый инфаркт мозжечка (МРТ DWI головного мозга); Б – ООО с массивным сбросом микропузырьков в левые камеры (ЧП-ЭхоКГ с контрастированием); В – АМПП (ЧП-ЭхоКГ)
 Г–Д. ООО-ассоциированный полушарный инсульт: Г – острый инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии (МРТ DWI головного мозга); Д – «занавес» из микропузырьков (ТКДГ с пузырьковой пробой); Е – ООО и АМПП (ЧП-ЭхоКГ); Ж – тромбоз задней большеберцовой и подколенной вены справа (дуплексное сканирование)

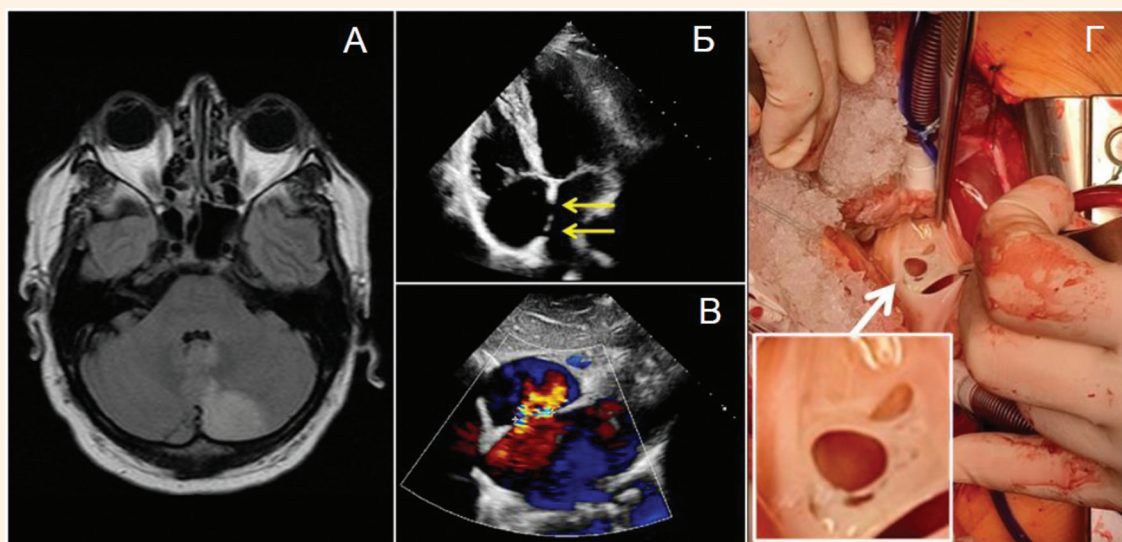
et al., в котором распространенность ФП и трепетания предсердий у лиц с ДМПП в возрасте от 18 до 40 лет составила 1%, от 40 до 60 лет – 30%, а старше 60 лет – 80% [50]. При отсутствии хирургического лечения ДМПП прогноз неблагоприятен из-за развития тяжелой легочной гипертензии, трикуспидальной регургитации и синдрома Эйзенменгера с формированием двунаправленного или перманентного ПЛШ. Важно отметить, что синдром Эйзенменгера ассоциирован с повышением риска инсульта

не только из-за ПЭ, но и по причине присоединения протромботического состояния в виде эритроцитоза и гиперкоагуляции на фоне хронической гипоксемии [51].

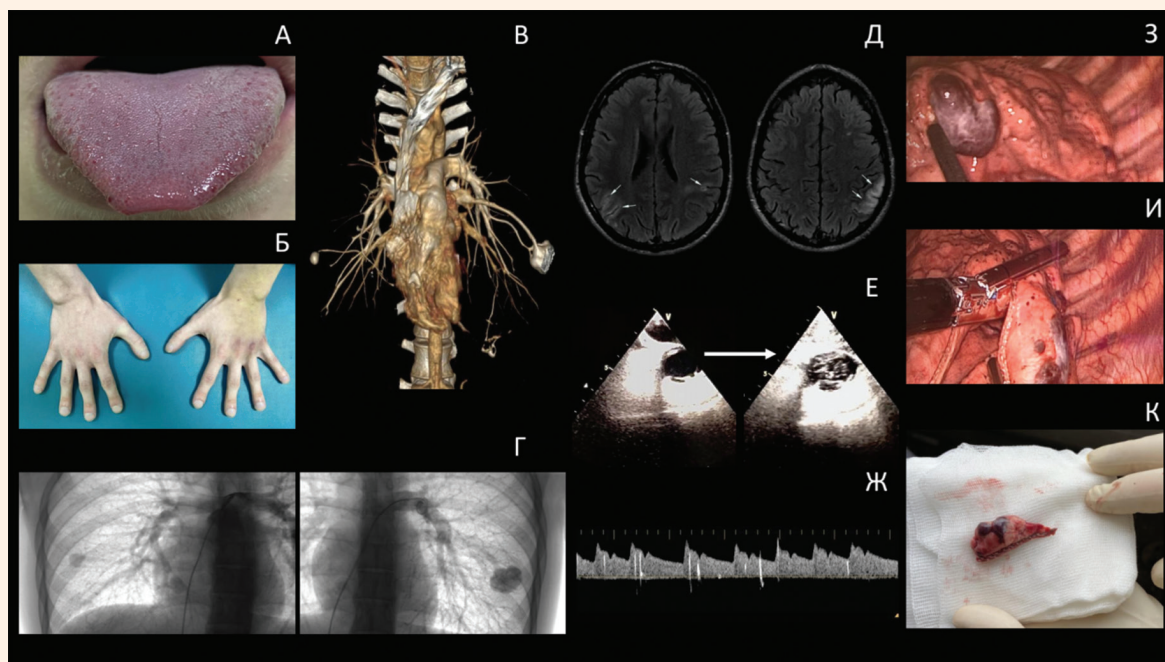
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

Женщина, 34 года, мигрень с типичной аурой в анамнезе. Перенесла ишемический инсульт в бассейне задней нижней мозжечковой артерии слева (МРТ FLAIR

● **Рисунок 3.** Клинический пример ДМПП-ассоциированного инсульта
 ● **Figure 3.** Clinical example of ASD-associated stroke



● **Рисунок 4.** Клинический пример ЛАВМ-ассоциированного инсульта
 ● **Figure 4.** Clinical example of PAVM-associated stroke



на рис. 3А). В ходе обследования выявлен вторичный множественный ДМПП (рис. 3Б, В) с положительной пузырьковой пробой, пролапс митрального клапана с формированием митральной недостаточности 2-й ст. Данных за ФП по результатам 72-часового холтеровского мониторирования ЭКГ не выявлено. Выполнена многокомпонентная пластика клапана, закрытие ДМПП аутоперикардом, ушивание ушка левого предсердия (учитывая вероятность пароксизмальной ФП). Интраоперационный вид ДМПП на рис. 3Г.

Распространенность ЛАВМ составляет 1 случай на 2600 человек [18], женщины болеют в 1,5–2 раза чаще, чем мужчины [52]. Большинство ЛАВМ являются врожденными и в подавляющем количестве случаев (47–90%) связаны с синдромом Рандю-Ослера-Вебера – наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) [53, 54]. Случаи приобретенных ЛАВМ часто ассоциированы с циррозом печени, амилоидозом, инфекционными заболеваниями и травмой грудной клетки [55]. Все другие случаи ЛАВМ (вне наследственной и соматической патологии) считаются идиопатическими [56]. Нередко они становятся «случайными находками» при подготовке к торакальным или кардиоваскулярным хирургическим вмешательствам. Одиночные ЛАВМ, как правило, спорадические, множественные аномалии характерны для пациентов с НГТ [57]. Большинство мальформаций сохраняют стабильные размеры, однако около четверти ЛАВМ увеличиваются на 0,3–2,0 мм в год и требуют динамического наблюдения. Исследования, проведенные среди пациентов с НГТ, подтверждают медленный рост ЛАВМ с увеличением количества ПЛШ [58].

По результатам Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial легочной шунт определялся изолированно

у 5,3% пациентов с ишемическим инсультом и ПЛШ в возрасте ≤ 55 лет и у 1,1% пациентов сочетается с ОО [59]. В исследовании K. Topiwala et al., опубликованном в 2021 г., показано, что в США с 2005 по 2014 гг. наблюдалось 822 пациента с ишемическим инсультом и ЛАВМ (0,02% от общего числа ИИ), среди них НГТ имела место в 12,9% случаев [60]. На основании наблюдения 1038 пациентов, прошедших скрининг на НГТ, продемонстрирована взаимосвязь между эхокардиографическими характеристиками ПЛШ и распространенностью церебральных осложнений (ишемический инсульт, ТИА, абсцесс головного мозга) у пациентов с ЛАВМ [61].

Механизм развития инсульта при ЛАВМ может быть связан как с ПЭ (при мальформациях небольшого размера и/или простого строения), так и с эмболией фрагментами тромба, образовавшегося в полости мальформации (при ее большом размере и/или сложном строении). В литературе имеется несколько подтверждений механизма ПЭ при ЛАВМ-ассоциированном инсульте: развитие мозговой катастрофы после длительного перелета [62], на фоне тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей [63] и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [64].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 4

Пациент, 22 года, с телеангиэктазиями языка (рис. 4А), «барабанными палочками» (рис. 4Б), множественными (4) ЛАВМ по данным КТ-ангиопульмонографии (рис. 4В) и селективной ангиопульмонографии (рис. 4Г), у которого внезапно развилась афазия. При нейровизуализации выявлены инфаркты обеих теменных долей (МРТ, FLAIR) (рис. 4Д). Была выполнена контрастная ЧП-ЭхоКГ, в результате чего было обнаружено, что в фазе тугого наполнения

правых камер контраст не поступает в левое предсердие, ООС и ДМПП нет. После 5-го кардиоцикла отмечается массивное заполнение левых камер сердца контрастом, шунт напрямую не визуализирован (рис. 4Е). При проведении контрастной транскраниальной доплерографии (bubble test) в средней мозговой артерии на фоне кровотока с нормальным спектром зарегистрированы 10 HTS (рис. 4Ж). Видеоторакоскопически выполнена краевая резекция S3 и S5 с выявленными АВМ (рис. 4З – К).

ДИАГНОСТИКА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ И ЕЕ ПРИЧИНЫ

Анамнез. Развитие инсульта после эквивалента маневра Вальсальвы (поднятие тяжести, кашель, натуживание и т. д.), ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или их факторы риска (недавнее длительное путешествие, оперативное вмешательство, дегидратация и др.) повышают риск ПЭ. Так, в исследовании А.О. Ozdemir et al., проведенном в 2008 г., маневр Вальсальвы перед инсультом повышал риск выявления ПЭ в 3,3 раза, ТГВ/ТЭЛА – в 4,4 раза, а длительное путешествие – в 8,8 раз [21]. В исследовании P.Y. Ng et al., опубликованном в 2018 г., наличие ООС ассоциировано с повышением риска послеоперационного инсульта при некардиохирургических операциях (отношение риска – 2,7), что также может быть опосредовано повышенной частотой ТГВ [65]. При сборе анамнеза важно обращать внимание на наличие мигрени (с аурой и без), т. к. известно, что у пациентов с КИ молодого/среднего возраста и мигренью вероятность обнаружения ООС составляет 79%, а при мигрени с аурой – 93%. Наличие последней может указывать на сочетание ООС с АМПП и выраженный ПЛШ – то есть на аномалию высокого риска. В этом отношении мигрень с аурой может быть не только подсказкой в поиске ООС, но и предиктором его клинической значимости [66, 67]. Инсульт при пробуждении также имеет повышенную вероятность ассоциации с ООС (отношение риска – 4,5), в первую очередь за счет синдрома обструктивного апноэ сна, при котором периоды ночной гипоксемии могут приводить к повышению давления в правом предсердии (повышенные дыхательные усилия, легочная вазоконстрикция). Также наличие синдрома обструктивного апноэ сна связано с риском суправентрикулярной аритмии, что повышает кумулятивный риск инсульта у пациента с ООС [21, 68].

Особенности анамнеза, вызывающие подозрение в отношении ЛАВМ, включают соответствующие симптомы НГТ и/или легочной дисфункции. НГТ представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, основными проявлениями которого являются телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, а также геморрагический синдром. Диагностические критерии НГТ включают наличие рецидивирующих и спонтанных носовых кровотечений, телеангиэктазии кожи и слизистых в типичных местах (губы, полость рта, пальцы, нос), висцеральные АВМ (легочные, церебральные, печеночные), спинальные или желудочно-кишечные телеангиэктазии (с кровотечениями или без) и семейный анамнез [69, 70]. Наиболее частой жалобой

пациентов с ЛАВМ является одышка, возникающая при физической нагрузке. Клинические проявления ЛАВМ, помимо малосимптомной гипоксии, могут включать диспноэ, кровохарканье и спонтанный гемоторакс [71].

Паттерн МРТ при ПЭ. Характерный «эмболический паттерн» инфаркта на нейровизуализации повышает вероятность ПЭ. Он представляет собой либо поражение различных сосудистых бассейнов, либо территориальные инфаркты (кортикальные и кортико-субкортикальные поражения в одном артериальном бассейне). В исследовании E. Santamarina et al., выполненном в 2006 г., среди пациентов с КИ такой паттерн МРТ достоверно чаще встречался при наличии ООС с АМПП (44%), чем при изолированном ООС (26,2%) и отсутствии патологии МПП (29,8%) [72]. В исследовании K.W. Nam et al., опубликованном в 2019 г., также выявлено, что «массивный» ПЛШ ассоциирован с кортикальными инфарктами (отношение риска 15,8) и множественным характером поражения (отношение риска 5,2) [73]. В исследовании M. Jauss et al., проведенном в 2006 г., продемонстрировано, что множественное ишемическое поражение в бассейне задней циркуляции ассоциировано с наличием ООС [74]. Высокая частота ООС-ассоциированных вертебральнобазиллярных инсультов объясняется тем, что при маневре Вальсальвы скорость кровотока в задней системе циркуляции становится выше, чем в передней [75]. Также для инсульта при ООС более характерны небольшие размеры инфаркты (<1 см). Так, в исследовании J.W. Kim et al. мелкие инфаркты при КИ чаще встречались при наличии ПЛШ, чем без него (66,7% против 45,9%), что может объясняться «пропускающей способностью» ООС [76].

Ультразвуковые методы диагностики при ПЭ. Диагностика ООС, АМПП и ДМПП осуществляется при помощи двух ультразвуковых методов – трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) и ЧП-ЭхоКГ. Для выявления ООС ТТ-ЭхоКГ является наименее чувствительным методом, позволяющим визуализировать лишь каждую вторую аномалию, а проведение ЧП-ЭхоКГ обеспечивает примерно 90% чувствительность и 95% специфичность при сопоставлении с данными аутопсии [9, 77]. При ДМПП, напротив, ТТ-ЭхоКГ является высокоинформативной методикой (чувствительность 85% и специфичность 99%) [78]. Наибольшие диагностические трудности из-за низкой информативности ТТ-ЭхоКГ могут возникать у пациентов с ДМПП по типу *sinus venosus*, что требует проведения ЧП-ЭхоКГ и/или КТ сердца с контрастированием [79]. Аномалия сердца в виде АМПП также чаще диагностируется при ЧП-ЭхоКГ. В исследовании A. Mügge et al., проведенном в 1995 г., 47% случаев АМПП, выявленных на ЧП-ЭхоКГ, были пропущены при проведении ТТ-ЭхоКГ [46]. Таким образом, к важным преимуществам ЧП-ЭхоКГ относится возможность детальной визуализации МПП с оценкой ее анатомии, наличия ООС, ДМПП и АМПП, Евстахиева клапана и сети Киари. ЧП-ЭхоКГ также позволяет параллельно исключить другие проксимальные источники кардиоэм-

болии: атерому дуги аорты, тромб в ушке ЛП и атриопатию [9].

Для повышения чувствительности обеих методик эхокардиографии и оценки степени ПЛШ используется контрастное усиление путем внутривенного введения азрированного физиологического раствора (микропузырьковая проба или bubble test)¹ [77, 80–82]. Ввиду того, что ПЛШ на фоне ООО или ДМПП обычно является транзиторным и возникает лишь при повышении давления в правом предсердии, выполнение провокационных тестов (маневр Вальсальвы или мягкое надавливание на живот в течение 1020 сек при ограниченной коммуникации с пациентом) является обязательным элементом исследования [77, 83, 84].

Пузырьковая проба считается положительной при регистрации одного и более микропузырьков в левых камерах в течение 3–5 сердечных циклов после тугого заполнения правого предсердия. Позднее (после 5 сердечного цикла) появление микропузырьков в левых камерах может косвенно указывать на внесердечную локализацию шунта – ЛАВМ [77]. Тем не менее, использование в качестве диагностического критерия времени появления микропузырьков в левом предсердии является малоценным ориентиром. Достоверная дифференциация кардиального и пульмонального шунтов возможна только при их прямой визуализации [85].

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) с пузырьковой пробой обладает сопоставимой чувствительностью и меньшей специфичностью по сравнению с ЧП-ЭхоКГ и позволяет выявлять 90–100% ООО, идентифицированных при помощи ЧП-ЭхоКГ, и до 10% ООО, упущенных при проведении ЧП-ЭхоКГ (чувствительность 97%, специфичность 93%) [77, 86, 87]. Недостаток метода ТКДГ выражается в невозможности определения уровня шунта (внутри- или внесердечный). Кроме того, к его минусам можно отнести неудовлетворительную проницаемость темпоральных ультразвуковых окон или их полное отсутствие у пожилых пациентов: до 30% пожилых женщин имеют непроницаемое темпоральное ультразвуковое окно [88]. В таких случаях возможно использовать субокципитальный ультразвуковой доступ с регистрацией кровотока по вертебральным или базилярной артериям [89]. Преимущество ТКДГ с пузырьковой пробой состоит в легкости выполнения маневра Вальсальвы [87], а также в возможности оценки функциональной значимости ПЛШ путем количественного анализа сигналов от микропузырьков (High Intensity Transient Signals (HITS) [77, 90]. Градация объема шунта по данным ТКДГ распределяется согласно 5 степеням: 0-я степень – отсутствие HITS, 1-я степень – 1–10 HITS, 2-я степень – 11–25 HITS, 3-я степень – более 25 HITS (эффект «душа»), 4-я степень – «занавес». ПЛШ 3-ей и 4-ой степени считаются выраженными [90].

Диагностика ЛАВМ. «Золотым стандартом» в диагностике ЛАВМ является мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки в сочетании

с КТ-ангиопульмонографией. Благодаря высокому пространственному разрешению данные методики способны идентифицировать образования мелкого калибра [53, 91–93]. Часто заподозрить мальформацию позволяет рутинная рентгенография органов грудной клетки, однако в 10–40% случаев клинически значимые ЛАВМ остаются нераспознанными [19].

ДИАГНОСТИКА РЕЛЕВАНТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Предсердные тахикардии. Выявление предсердных тахикардий – важная часть комплексной оценки пациентов с ПЭ, способная изменить лечебную тактику из-за необходимости назначения антикоагулянтной и/или антиаритмической терапии и установления показаний для радиочастотной абляции субстрата аритмии. Всем пациентам с ДМПП, а также пациентам с ООО 65 лет и старше (или 55 лет и старше при наличии факторов риска ФП), рекомендуется длительный мониторинг ЭКГ [94]. Имплантация петлевого регистратора ЭКГ – трудно осуществимая опция в рутинной клинической практике, поэтому мы рекомендуем использование таргетного подхода, основанного на наличии маркеров предсердной кардиопатии [5].

ТГВ и ПЭ. ТГВ и тромбоз вен таза обнаруживается при углубленном обследовании (венография, МРТ вен таза) у 7–27% пациентов с ООО-ассоциированным инсультом [22], тогда как результат дуплексного сканирования вен ног в большинстве случаев остается отрицательным. Однако поскольку выявление тромбоза значительно повышает клиническую значимость ООО и меняет подходы к вторичной профилактике, на наш взгляд, при наличии ресурсов дуплексное сканирование вен нижних конечностей должно входить в протокол обследования всех пациентов с ПЛШ. МР-флебография таза целесообразна у пациентов с предшествующей операцией на органах данной локализации, а также наличия опухоли, развития ПЭ в раннем послеродовом периоде. При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на ПЭ с учетом высокой клинической значимости ТЭЛА, необходимо осуществлять активный поиск ее характерных симптомов [95]. Необходимо отметить, что оценка уровня D-димера не позволяет исключить транзиторный венозный тромбоз, т. к. данный показатель остается в пределах нормы у 85% пациентов с ишемическим инсультом на фоне ООО [96].

Тромбофилия. Тромбофилия, диагностируемая у каждого пятого пациента с ООО-ассоциированным инсультом, имеет существенное значение в его развитии. По данным наблюдений частота встречаемости дефицита протеина S составляет 32,1%, протеина С – 13,4%, анти-тромбина III – 11,2%, наличие антикардиолипидов антител имеет место в 21,6% случаев, мутации фактора Лейдена – 11,9%, а гена протромбина G20210A – 7,5% [97]. Учитывая высокую частоту тромбофилии у пациентов с ООО-ассоциированным инсультом, интенсивный скрининг представляется целесообразным, т. к. обнаружение

¹ Мехряков С.А. Микропузырьковая проба или bubble test. Видеоинструкция по выполнению микропузырьковой пробы. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=mOjPNVSDwUE&t=7s>

тромбофилии, в частности антифосфолипидного синдрома, может служить основанием для усиления антитромботической терапии [98]. Гипергомоцистеинемия у пациентов с ООО должна интерпретироваться с осторожностью, т.к. может быть не сопутствующим феноменом, а следствием наличия внутрисердечного шунта [99].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ ПРИ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

Оценка клинической значимости ООО. В настоящее время точная количественная оценка роли ООО в развитии инсульта невозможна [94]. Вероятно, патогенный потенциал ООО приобретает лишь при наличии факторов, способствующих тромбообразованию в венах нижних конечностей и/или маневре Вальсальвы.

Важным инструментом для определения клинической значимости ООО является шкала RoPE (Risk of Paradoxical Embolism), отражающая бремя традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, результат которой коррелирует с эффективностью эндоваскулярной профилактики ООО-ассоциированного инсульта, хотя ее применение является лишь частью комплексной индивидуальной оценки [100]. Не меньшая роль принадлежит оценке анатомо-функциональных маркеров высокого риска ООО: длина туннеля, гипермобильность МПП, наличие Евстахиева клапана и сети Хиари, а также выраженность ПЛШ (табл. 2) [101, 102].

Вторичная профилактика инсульта при ПЭ. Вторичная профилактика ишемического инсульта в результате ПЭ включает в себя две стратегии: эндоваскулярное и/или хирургическое лечение (выключение ПЛШ) и медикаментозная терапия (антитромботическая) (табл. 3) [12]. При ООО результаты шести рандомизированных клинических исследований (из них 4 позитивных – CLOSE, REDUCE, RESPECT и DEFENSE-PFO) продемонстрировали, что эндоваскулярная окклюзия в совокупности с длительным приемом антитромботических препаратов снижает риск повторного инсульта в сравнении с консервативной терапией (антитромбоцитарные или антикоагулянтные препараты) – 1,8% против 6% за 5 лет (отношение шансов 0,20). Показатель NNT (Number Needed to Treat) для профилактики 1 инсульта при ООО составляет 24,

при большом шунте – 18 и при наличии аневризмы МПП – 13 [9]. При ДМПП эндоваскулярная или хирургическая окклюзия направлена не только на профилактику повторных эмболий, но и на лечение проявлений сердечной недостаточности в виде одышки, снижения толерантности к нагрузкам. Решение о направлении на эндоваскулярное/хирургическое лечение должно иметь междисциплинарный характер с обязательным активным участием пациента [94]. Наиболее частым осложнением эндоваскулярной окклюзии служит послеоперационная ФП, которая возникает, как правило, в первые 4–6 недель после процедуры, имеет транзиторный характер и не снижает пользы от лечения [102, 103]. По данным российского многоцентрового исследования, посвященного окклюзии ООО, частота встречаемости «новой» ФП составила 1,6% [104].

В целом риск повторного инсульта после эндоваскулярного лечения ООО низок и равняется 1% в течение 12 лет наблюдения. К факторам повышенного риска рецидива инсульта относятся тромбофилия и наличие умеренного или выраженного резидуального шунта, что диктует необходимость контрольных исследований [94, 97, 105, 106]. При ДМПП после окклюзии пациенты сохраняют повышенный риск инсульта (отношение шансов до окклюзии – 2,5, через 5 лет после окклюзии – 1,8), что связано с более высоким, чем в общей популяции, уровнем предсердной эктопической активности. Так, суправентрикулярная аритмия, в том числе ФП, обуславливает 2/3 инсультов, произошедших в течение длительного наблюдения после окклюзии ДМПП. Таким образом, пациентам показан тщательный поиск ФП и/или трепетания предсердий как до, так и после выполнения окклюзии. Верификация аритмии позволяет изменить не только медикаментозную (назначение ПОАК или варфарина), но и хирургическую тактику лечения (окклюзия ушка левого предсердия при «открытой» операции на сердце, выполнение эндоваскулярной абляции субстрата аритмии до имплантации окклюдера, который закрывает транссептальный доступ для катетерного лечения ФП) [107, 108].

В случае отсутствия показаний к имплантации окклюдера при ООО медикаментозная стратегия профилактики повторного инсульта подразумевает назначение антиагрегантов или антикоагулянтов. Мета-анализ данных 16 исследований (n = 3951) продемонстрировал, что при-

● **Таблица 2.** Классификация ООО как потенциального источника кардиоэмболии

● **Table 2.** Classification of PFO as a potential source of cardioembolism

Риск ООО как причины эмболии	Характеристика	Причинно-следственная связь между ООО и ишемическим инсультом/ТИА с учетом шкалы RoPE	
		<7 б.	≥7 б.
Очень высокий	ООО с тромбом	Определенная	
Высокий	ТГВ и/или ТЭЛА, предшествующие возникновению инсульта, в сочетании с (1) ООО + АМПП или (2) ООО + большой шунт	Вероятная	Высоковероятная
Средний	(1) ООО + АМПП или (2) ООО + большой шунт	Возможная	Вероятная
Низкий	ООО с малым шунтом без АМПП	Маловероятная	Вероятная

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ООО – открытое овальное окно; АМПП – аневризма межпредсердной перегородки

менение оральных антикоагулянтов сопряжено с большим снижением риска повторного инсульта в сравнении с приемом антиагрегантов (отношение шансов: 0,65) [109]. С практической точки зрения назначение оральных антикоагулянтов с целью вторичной профилактики ООС-ассоциированного инсульта абсолютно обосновано при подтвержденном ТГВ и/или ТЭЛА, наличии тромбофилии высокого риска и ФП/ТП.

В последнее десятилетие методом выбора хирургического лечения пациентов с ЛАВМ стала интервенционная чрескожная катетерная эмболотерапия с помощью микроспиралей или других устройств [110–114]. Данные многочисленных публикаций свидетельствуют о том, что церебральные осложнения, включая инсульт и абсцесс головного мозга, могут возникать при ЛАВМ с диаметром питающей артерии <2–3 мм. Исходя из этого, рекомендуется закрытие мальформаций, удовлетворяющих данной характеристике, а также любой симптомной ЛАВМ. Кроме того, показано, что эмболизация всех ангиографически видимых ЛАВМ во время первоначальной процедуры значительно снижает необходимость повторного вмешательства и риск церебральных осложнений, связанных с легочными образованиями [92]. Альтернативным мето-

дом оперативного вмешательства является видеоторакоскопическая резекция, которая представлена в клиническом примере (рис. 4) [115, 116].

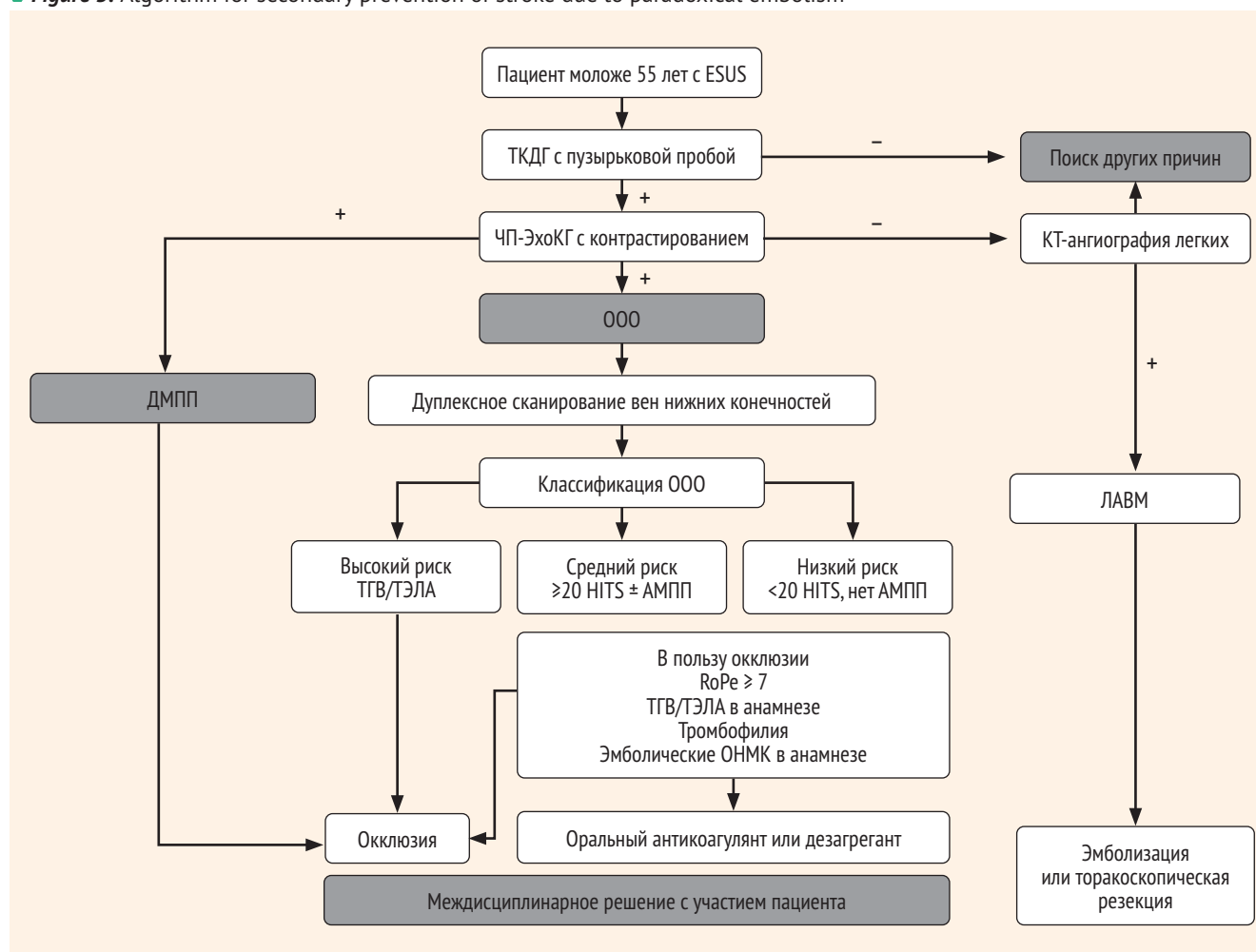
После оперативного лечения пациента с ЛАВМ выполнение повторной КТ-ангиопульмонографии должно быть рассмотрено через 6–12 мес., а затем должно проводиться через каждые 3 года [117]. Рекомендуемый интервал отсроченной ангиографической оценки может варьировать от 3-х до 5 лет в зависимости от исходных размеров мальформации, сложности эмболизации [92], риска рецидива.

Вопросы медикаментозной вторичной профилактики ЛАВМ-ассоциированного инсульта остаются дискуссионными. В каждом конкретном случае врач принимает сложное решение, балансируя между риском потенциального кровотечения или тромбоза. В большинстве случаев рекомендовано назначение антитромбоцитарной терапии, которая хорошо переносится даже пациентами с НГТ [118]. Антикоагулянты назначаются реже, однако могут быть рекомендованы в случае сопутствующей ФП, венозной тромбоэмболии либо наследственной коагулопатии. «Золотым стандартом» профилактики инсульта у пациентов с НГТ остается варфарин или низкомолеку-

● **Таблица 3.** Варианты хирургической вторичной профилактики при инсульте на фоне парадоксальной эмболии
● **Table 3.** Options for surgical secondary prevention in stroke with underlying paradoxical embolism

Нозология	Вмешательство	Показания (класс доказательности)	Особенности тактики ведения
ООО	Окклюдер	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты 18–60 лет при наличии характеристик ООС высокого риска (класс доказательности 2a по рекомендациям AHA/ASA, 2021), при ООС невысокого риска, но с наличием высокого показателя RoPE, эмболического инсульта и/или тромбоза глубоких вен в анамнезе или тромбофилии (класс доказательности 2b по рекомендациям AHA/ASA, 2021) [120] Тщательно отобранные пациенты 18–65 лет с подтвержденным криптогенным инсультом, ТИА или системной эмболией, у которых по клиническим, анатомическим и нейровизуализационным данным предполагается высокая вероятность того, что ООС является причиной сосудистого события (согласно консенсусу ESC, 2019) [94] 	<ul style="list-style-type: none"> Двойная антитромбоцитарная терапия 1–6 мес. с последующим приемом АСК ≥ 5 лет (хотя показано, что прекращение приема АСК в более ранние сроки не увеличивает число рецидивов инсульта) Контрольная ТКДГ и/или ТТ-ЭхоКГ для выявления резидуального ПЛШ
ДМПП	Окклюдер – опция выбора, технически осуществимая у 80% пациентов, в остальных случаях (техническая невозможность имплантации окклюдера, первичный ДМПП или ДМПП по типу <i>sinus venosus</i>) показано открытое кардиохирургическое вмешательство	ДМПП с подозрением на ПЭ (при исключении других причин) и отсутствием противопоказаний (например, тяжелая легочная гипертензия, дисфункция левого желудочка) (IIa по рекомендациям ESC, 2020) [121]	<ul style="list-style-type: none"> Ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут с длительностью приема минимум 6 мес. Контрольная ТКДГ и/или ТТ-ЭхоКГ для выявления резидуального ПЛШ Мониторинг ЭКГ для выявления ФП
ЛАВМ	Эндоваскулярная эмболизация ЛАВМ микроспиралью или другими устройствами. При невозможности эмболизации – открытые операции с применением мини-доступа и видеоассистированной торакоскопии, реже – открытые операции путем торакотомии	Окклюзия всех видимых ЛАВМ (включая мальформации менее 2 мм) за один сеанс (1A по рекомендациям British Thoracic Society) [122]	<p>Контрольная КТ-ангиопульмонография и/или ТКДГ и/или ТТ-ЭхоКГ для выявления резидуального ПЛШ через 6–12 мес. после вмешательства, далее каждые 3–5 лет</p> <p>При наличии незакрытых ЛАВМ и резидуального ПЛШ – антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия в зависимости от клинической ситуации</p>

Рисунок 5. Алгоритм вторичной профилактики инсульта вследствие парадоксальной эмболии
Figure 5. Algorithm for secondary prevention of stroke due to paradoxical embolism



лярные гепарины, среди прямых пероральных антикоагулянтов назначение апиксабана ассоциировано с меньшим риском развития кровотечений, по сравнению с ривароксабаном [119], однако данные выводы получены на небольшой выборке пациентов и требуют дальнейшего изучения.

Алгоритм диагностики и вторичной профилактики инсульта вследствие ПЭ представлен на рис. 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭ служит важной причиной ишемического инсульта и ТИА у пациентов молодого возраста. Она может реализоваться через ООО (основной источник), ДМПП и ЛАВМ. При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на ПЭ следует учитывать факторы, связанные с маневром Вальсальвы, ТГВ/ТЭЛА или предрасполагающие к ним состояния или ситуации, а также симптомы НТГ (телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, геморрагический синдром) и ЛАВМ (одышка, кровохарканье). При подозрении на ПЭ необходимо проведение ступенчатого диагностического поиска, включающего ТКДГ с пузырьковой

пробой, ЧП-ЭхоКГ с контрастированием, а также КТ-ангиопульмонографию. Диагностика релевантных клинических состояний подразумевает поиск предсердных тахикардий, ТГВ и тромбофилии. Тогда как патогенетическая роль ДМПП и ЛАВМ в развитии эмболического криптогенного инсульта не подлежит сомнению, определение клинической значимости ООО должно проводиться с учетом ряда факторов, в числе которых наличие ТГВ/ТЭЛА, выраженность ПЛШ, присутствие АМПП, результат шкалы RoPE и факт выявления тромбофилии. Метод вторичной профилактики ишемического инсульта или ТИА на фоне ООО должен подбираться индивидуально в зависимости от клинической значимости аномалии и коморбидной патологии: эндоваскулярная окклюзия, антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия. Вторичная профилактика на фоне ДМПП и ЛАВМ включает такие хирургические методы, как эндоваскулярную окклюзию или открытое хирургическое вмешательство с последующим мониторингом их эффективности.

Поступила / Received 10.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2021
Принята в печать / Accepted 20.10.2021

- Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Дробаха В.Е., Мехряков С.А., Шестаков В.В. *Криптогенный инсульт*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 128 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128>.
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-14-21>.
- Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):333–340. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.024>.
- Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
- Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Собянин К.В. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):33–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-33-41>.
- Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(4):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
- Renna R., Pilato F., Profice P., Della Marca G., Broccolini A., Morosetti R. et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):e221–e227. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008>.
- Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):24–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>.
- Saver J.L., Mattle H.P., Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2018;49(6):1541–1548. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018153>.
- Mojadidi M.K., Zaman M.O., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Patel N.K., Agarwal N. et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):1035–1043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.059>.
- Кулеш А.А., Шестаков В.В. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-4-11>.
- Кулеш А.А., Огнерубов Д.В., Мехряков С.А., Меркулов Е.В., Сыромятникова Л.И., Терещенко А.С. и др. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):72–78. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-72-78>.
- Geva T., Martins J.D., Wald R.M. Atrial septal defects. *Lancet*. 2014;383(9932):1921–1932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62145-5).
- Naqvi N., McCarthy K. P., Ho S.Y. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis*. 2018;10(24 Suppl.):S2837–S2847. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.02.18>.
- Saric M., Armour A.C., Arnaout M.S., Chaudhry F.A., Grimm R.A., Kronzon I. et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(1):1–42. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.09.011>.
- Silvestry F.E., Cohen M.S., Armsby L.B., Burkule N.J., Fleishman C.E., Hijazi Z.M. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(8):910–958. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015>.
- Ewert P., Berger F., Vogel M., Dähnert I., Alexi-Meshkishvili V., Lange P.E. Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. *Heart*. 2000;84(3):327–331. <https://doi.org/10.1136/heart.84.3.327>.
- Nakayama M., Nawa T., Chonan T., Endo K., Morikawa S., Bando M. et al. Prevalence of Pulmonary Arteriovenous Malformations as Estimated by Low-Dose Thoracic CT Screening. *Intern Med*. 2012;51(13):1677–1681. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7305>.
- Saboo S.S., Chamrath M., Bhalla S., Park H., Sutphin P., Kay F. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):325–337. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.06.01>.
- Windecker S., Storteky S., Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):403–415. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.063>.
- Ozdemir A.O., Tamayo A., Munoz C., Dias B., Spence J.D. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci*. 2008;275(1-2):121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.018>.
- Zietz A., Sutter R., De Marchis G.M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Among Patients With a Cryptogenic Stroke Linked to Patent Foramen Ovale—A Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020;11:336. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00336>.
- Schneider B., Hanrath P., Vogel P., Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(4):1000–1009. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80354-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80354-7).
- Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И. Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза insitu в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы. *Медицинский совет*. 2020;(2):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-132-136>.
- Nii T., Yoshikawa H., Okabe T., Tachibana I. Septic pulmonary and systemic embolism in tricuspid endocarditis. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206569. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206569>.
- Cramer S.C., Rordorf G., Maki J.H., Kramer L.A., Grotta J.C., Burgin W.S. et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004;35(1):46–50. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB>.
- DeSimone C.V., Friedman P.A., Noheria A., Patel N.A., DeSimone D. C., Bdeir S. et al. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation*. 2013;128(13):1433–1441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003540>.
- Moradi M., Adeli M. Brain abscess as the first manifestation of pulmonary arteriovenous malformation: A case report. *Adv Biomed Res*. 2014;3:28. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124677>.
- Timon C., Keady C., Murphy C.G. Fat Embolism Syndrome – A Qualitative Review of its Incidence, Presentation, Pathogenesis and Management. *Malays Orthop J*. 2021;15(1):1–11. <https://doi.org/10.5704/MOJ.2103.001>.
- McCarthy C.J., Behraves S., Naidu S.G., Oklu R. Air Embolism: Practical Tips for Prevention and Treatment. *J Clin Med*. 2016;5(11):93. <https://doi.org/10.3390/jcm5110093>.
- Meier B., Frank B., Wahl A., Diener H.C. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J*. 2012;33(6):705–713b. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr443>.
- Koutroulou I., Tsivgoulis G., Tsilikakis D., Karacostas D., Grigoriadis N., Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2020;11:281. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00281>.
- Alsheikh-Ali A.A., Thaler D.E., Kent D.M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009;40(7):2349–2355. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>.
- Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., Granger C.B., Bernstein R.A., Uchiyama S. et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>.
- Hart R.G., Sharma M., Mundt H., Kasner S.E., Bangdiwala S.I., Berkowitz S.D. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>.
- Yetkin E., Atalay H., Ileri M. Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *Int J Cardiol*. 2016;223:656–659. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.220>.
- Pearson A.C., Nagelhout D., Castello R., Gomez C.R., Labovitz A.J. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(5):1223–1229. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90539-L](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90539-L).
- Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I., Gentile F., Whisnant J.P., Sicks J.D. et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*. 1999;99(15):1942–1944. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.15.1942>.
- Cabanes L., Mas J.L., Cohen A., Amarenco P., Cabanes P.A., Oubary P. et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1993;24(12):1865–1873. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.12.1865>.
- Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):24–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>.
- Elgendy A.Y., Saver J.L., Amin Z., Boudoulas K.D., Carroll J.D., Elgendy I.Y. et al. Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential

- Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. *AMA Neurol.* 2020;77(7):878–886. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0458>.
42. Мехряков С.А., Кулеш А.А., Покаленко Е.А., Сыромятникова Л.И., Куликова С.П., Дробаха В.Е. и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):13–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-13-21>.
43. Ioannidis S.G., Mitsias P.D. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol.* 2020;11:567. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00567>.
44. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890–1900. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7).
45. Lindsey J.B., Hillis L.D. Clinical update: atrial septal defects in adults. *Lancet.* 2007;369(9569):1244–1246. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60576-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60576-5).
46. Mügge A., Daniel W.G., Angermann C., Spes C., Khandheria B.K., Kronzon I. et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation.* 1995;91(11):2785–2792. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2785>.
47. Bannan A., Shen R., Silvestry F.E., Herrmann H.C. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(7):1066–1069. <https://doi.org/10.1002/ccd.22170>.
48. Leppert M., Poisson S.N., Carroll J.D. Atrial Septal Defects and Cardioembolic Strokes. *Cardiol Clin.* 2016;34(2):225–230. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.004>.
49. Gatzoulis M.A., Freeman M.A., Siu S.C., Webb G.D., Harris L. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med.* 1999;340(11):839–846. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401103>.
50. Berger F., Vogel M., Kramer A., Alexi-Meskishvili V., Weng Y., Lange P.E., Hetzer R. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):75–78. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00478-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00478-6).
51. Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115(8):1039–1050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386>.
52. Cottin V., Chinot T., Lavolé A., Corre R., Marchand E., Reynaud-Gaubert M. et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):1–17. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31802f8da1>.
53. Contegiacomo A., Del Ciello A., Rella R., Attempati N., Coppolino D., Larici A.R. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know. *Radiol Med.* 2019;124(10):973–988. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01051-7>.
54. Elmali M., Akan H., Findik S., Kale M., Celenk C. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Associated With Pulmonary Arteriovenous Malformations Presenting as Hemothorax. *J Thorac Imaging.* 2008;23(4):295–297. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181820867>.
55. Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2004;363(9419):1461–1468. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16107-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16107-2).
56. Wong H.H., Chan R.P., Klatt R., Faughnan M.E. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J.* 2011;38(2):368–375. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075110>.
57. Bosher L.H. Jr, Blake D.A., Byrd B.R. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. *Surgery.* 1959;45(1):91–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13624986>.
58. Vorselaars V.M., Velthuis S., Snijder R.J., Westermann C.J., Vos J.A., Mager J.J., Post M.C. Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1750–1757. <https://doi.org/10.1183/13993003.01588-2015>.
59. Horner S., Niederkorn K., Gatteringer T., Furtner M., Topkian R., Lang W. et al. Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *J Neurol.* 2013;260(1):260–267. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6629-9>.
60. Topiwala K.K., Patel S.D., Pervaz M., Shovlin C.L., Alberts M.J. Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Arteriovenous Fistulas. *Stroke.* 2021;52(7):e311–e315. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032073>.
61. Velthuis S., Buscarini E., van Gent M.W.F., Gazzaniga P., Manfredi G., Danesino C. et al. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. *Chest.* 2013;144(2):542–548. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1599>.
62. Pareés I., Horga A., Santamarina E., Mendióroz M., Fernández-Cádenas I., del Río-Espinola A., Alvarez-Sabín J. Stroke after prolonged air travel associated with a pulmonary arteriovenous malformation. *J Neurol Sci.* 2010;292(1-2):99–100. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.019>.
63. Yassi N., Yan B., Dowling R., Mitchell P.J. A rare cause of embolic stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(5):1245–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037>.
64. Zanati Bazan S.G., Braga G.P., Luvizutto G.J., Trindade A.P., Pontes-Neto O.M., Bazan R. Bihemispheric Paradoxical Cerebral Embolism in a Patient with Pulmonary Thromboembolism and Presumptive Fistula Right-to-Left Shunt. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(6):e95–e97. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.038>.
65. Ng P.Y., Ng A.K., Subramaniam B., Burns S.M., Herisson F., Timm F.P. et al. Association of Preoperatively Diagnosed Patent Foramen Ovale With Perioperative Ischemic Stroke. *JAMA.* 2018;319(5):452–462. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21899>.
66. Snijder R.J., Luermans J.G., de Heij A.H., Thijs V., Schonewille W.J., Van De Bruene A., Swaans M.J. et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12):e003771. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003771>.
67. West B.H., Noureddin N., Mamzhi Y., Low C.G., Coluzzi A.C., Shih E.J. et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke.* 2018;49(5):1123–1128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020160>.
68. Guchlerner M., Kardos P., Liss-Koch E., Franke J., Wunderlich N., Bertog S., Sievert H. PFO and right-to-left shunting in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(4):375–380. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2026>.
69. Faughnan M.E., Mager J.J., Hets S.W., Palda V.A., Lang-Robertson K., Buscarini E. et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989–1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>.
70. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E., Faughnan M.E., Hyland R.H., Westermann C.J. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66–67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p).
71. Holden V.K., Shah N.G., Verceles A.C. Implications of an Incidental Pulmonary Arteriovenous Malformation. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(1):2324709616637190. <https://doi.org/10.1177/2324709616637190>.
72. Santamarina E., González-Alujas M.T., Muñoz V., Rovira A., Rubiera M., Ribó M. et al. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging.* 2006;16(4):334–340. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00056.x>.
73. Nam K.W., Guk H.S., Kwon H.M., Lee Y.S. Diffusion-Weighted Imaging Patterns According to the Right-to-Left Shunt Amount in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2019;48(1-2):45–52. <https://doi.org/10.1159/000502882>.
74. Jauss M., Wessels T., Trittmacher S., Allendorfer J., Kaps M. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke.* 2006;37(8):2159–2161. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000231645.22128.ab>.
75. Hayashida K., Fukuchi K., Inubushi M., Fukushima K., Imakita S., Kimura K. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Talsalva radionuclide venography. *J Nucl Med.* 2001;42(6):859–863. <https://jnm.snmjournals.org/content/42/6/859.long>.
76. Kim J.W., Kim S.J., Yoon C.W., Park C.H., Kang K.W., Kim S.K. et al. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study. *Int J Stroke.* 2013;8(8):657–662. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00846.x>.
77. Mahmoud A.N., Elgendy I.Y., Agarwal N., Tobis J.M., Mojadidi M.K. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(4):495–504. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.05.002>.
78. Gutgesell H.P., Huhta J.C., Latson L.A., Huffines D., McNamara D.G. Accuracy of two-dimensional echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 1985;55(5):514–518. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90237-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90237-1).
79. Cakmak S., Goldman C., Bozio A., Nighoghossian N., Derex L., Trouillas P. Sinus venosus-type atrial septal defect: a rare curable cause of recurrent transient neurological deficits. *Stroke.* 2006;37(9):2385–2386. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000236635.44539.d4>.
80. Mojadidi M.K., Gevorgyan R., Tobis J.M. A comparison of methods to detect and quantitate PFO: TCD, TTE, ICE and TEE. In: Amin Z., Tobis J.M., Sievert H., Carroll J. (eds.). *Patent Foramen Ovale*. London: Springer; 2015. pp. 55–65. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-4987-3_7.
81. Mojadidi M.K., Zhang L., Chugh Y., Eshtehardi P., Hovnanians N., Gevorgyan R. et al. Transcranial Doppler: does addition of blood to

- agitated saline affect sensitivity for detecting cardiac right-to-left shunt? *Echocardiography*. 2016;33(8):1219–1227. <https://doi.org/10.1111/echo.13231>.
82. Fan S., Nagai T., Luo H., Ahar S., Naqvi T., Birnbaum Y. et al. Superiority of the combination of blood and agitated saline for routine contrast enhancement. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:94–98. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(99\)70120-3](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(99)70120-3).
 83. Sun Y.P., Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016;80(8):1665–1673. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0534>.
 84. Bang O.Y., Lee M.J., Ryoo S., Kim S.J., Kim J.W. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke*. 2015;17(3):229–237. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.3.229>.
 85. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T., McCulloch M.L., Mulvagh S.L., Olson J.J. et al. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: A Focused Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):794–810. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.011>.
 86. Katsanos A.H., Psaltopoulou T., Sergentanis T.N., Frogoudaki A., Vrettou A.R., Ikonomidis I. et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016;79(4):625–635. <https://doi.org/10.1002/ana.24609>.
 87. Droste D.W., Lakemeier S., Wichter T., Stypmann J., Dittrich R., Ritter M. et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002;33(9):2211–2216. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000027884.03365.ac>.
 88. Hoksbergen A.W., Legemate D.A., Ubbink D.T., Jacobs M.J. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke*. 1999;30(7):1450–1455. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1450>.
 89. Del Sette M., Dini L., Rizzi D., Sugo A., Albano B., Gandolfo C. Diagnosis of Right-to-Left Shunt With Transcranial Doppler and Vertebrobasilar Recording. *Stroke*. 2007;38(8):2254–2256. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.479485>.
 90. Serena J., Segura T., Perez-Ayuso M.J., Bassaganyas J., Molins A., Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke*. 1998;29(7):1322–1328. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.7.1322>.
 91. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Чететкин А.О., Каршиева А.Р., Абугов С.А. и др. Легочный артериовенозный шунт – причина рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):107–113. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091107>.
 92. Majumdar Sh., McWilliams J.P. Approach to pulmonary arteriovenous malformation: A comprehensive update. *J Clin Med*. 2020;9(6):1927. <https://doi.org/10.3390/jcm9061927>.
 93. Чететкин А.О., Каршиева А.Р., Кравченко М.А., Белопасова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Легочный артерио-венозный шунт как причина парадоксальной церебральной эмболии: возможности ультразвуковой диагностики. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;(53):162–164. <https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164>.
 94. Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F., Louis Mas J., Meier B., Scacciarella P. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–3195. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>.
 95. Le Moigne E., Timsit S., Ben Salem D., Didier R., Jobic Y., Paleiron N. et al. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):756–763. <https://doi.org/10.7326/M18-3485>.
 96. Kim Y.D., Song D., Nam H.S., Lee K., Yoo J., Hong G.R. et al. D-dimer for prediction of long-term outcome in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):614–622. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1040>.
 97. Liu K., Song B., Palacios I.F., Inglessis-Azuaje I., Deng W., McMullin D. et al. Patent Foramen Ovale Attributable Cryptogenic Embolism With Thrombophilia Has Higher Risk for Recurrence and Responds to Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(23):2745–2752. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.059>.
 98. Salehi Omran S., Hartman A., Zakai N.A., Navi B.B. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What?. *Stroke*. 2021;52(5):1874–1884. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360>.
 99. Deng W., McMullin D., Inglessis-Azuaje I., Locascio J.J., Palacios I.F., Buonanno F.S. et al. Effect of Patent Foramen Ovale Closure After Stroke on Circulatory Biomarkers. *Neurology*. 2021;97(2):e203–e214. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012188>.
 100. Kent D.M., Saver J.L., Ruthazer R., Furlan A.J., Reisman M., Carroll J.D. et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. 2020;51(10):3119–3123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029350>.
 101. Nakayama R., Takaya Y., Akagi T., Watanabe N., Ikeda M., Nakagawa K. et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(7):811–816. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.03.021>.
 102. Elgendy A.Y., Elgendy I.Y., Mojaddidi M.K., Mahmoud A.N., Barry J.S., Jneid H. et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2019;14(17):1788–1790. <https://doi.org/10.4244/eij-d-18-00767>.
 103. Varotto L., Bregolin J., Paccanaro M., De Boni A., Bonanno C., Perini F. Network meta-analysis on patent foramen ovale: is a stroke or atrial fibrillation worse? *Neurol Sci*. 2021;42(1):101–109. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04922-4>.
 104. Огнерубов Д.В., Терещенко А.С., Самко А.Н., Арутюнян Г.К., Сивакова О.А., Певзнер Д.В. и др. Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: первые результаты российского многоцентрового исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):26–32. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-26-32>.
 105. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C., Côté J.M., Asmarats L., Côté M., Rodés-Cabau J. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):278–287. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.061>.
 106. Deng W., Yin S., McMullin D., Inglessis-Azuaje I., Elmariyah S., Hung J. et al. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):717–725. <https://doi.org/10.7326/M19-3583>.
 107. Hoffmann A., Chockalingam P., Balint O.H., Dadashev A., Dimopoulos K., Engel R. et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:1223–1226. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.196147>.
 108. Nyboe C., Olsen M.S., Nielsen-Kudsk J.E., Hjortdal V.E. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and long-term effect of closure. *Heart*. 2015;101:706–711. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306552>.
 109. Angelini F., Fortuni F., Tsigoulis G., Agnelli G., Bocchino P.P., Franchin L. et al. Comparison of antithrombotic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(5):987–993. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07068-9>.
 110. Бобров Е.И. Артериовенозные фистулы лёгких: диагностика и эндоваскулярное лечение. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2003;2(3):11–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13074540>.
 111. Pereira-da-Silva T., Martins J.D., de Sousa L., Fiarresga A., Trigo Pereira C., Cruz Ferreira R., Ferreira Pinto F. Percutaneous occlusion of vascular malformations in pediatric and adult patients: 20-year experience of a single center. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(2):E62–E68. <https://doi.org/10.1002/ccd.26220>.
 112. Noble S., Perren F., Roffi M. Cryptogenic stroke with right-to-left shunt and no patent foramen ovale. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(6-7):418–419. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.07.004>.
 113. Barbaryan A., Bailuc S., Raqeeq M.W., Kak M., Derani L., Mirakhimov A.E. Wake-Up Call: Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Am J Med*. 2017;130(3):290–292. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.021>.
 114. Patti G., D'Antonio L., Sedati P., Mega S., Di Sciascio G. Percutaneous closure of a pulmonary arteriovenous malformation in young patient with cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):e26–e27. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.11.016>.
 115. Ishikawa Y., Yamanaka K., Nishii T., Fujii K., Rino Y., Maehara T. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary arteriovenous malformations: report of five cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(4):187–190. <https://doi.org/10.1007/s11748-007-0215-6>.
 116. Nakamura H., Miwa K., Haruki T., Adachi Y., Fujioka S., Taniguchi Y. Pulmonary arteriovenous fistula with cerebral infarction successfully treated by video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14(1):35–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292739/>.
 117. Faughnan M., Palda V., Garcia-Tsao G., Geischoff U., McDonald J., Proctor D. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48:73–87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>.
 118. Devlin H.L., Hosman A.E., Shovlin C.L. Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2013;368(9):876–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1213554>.

119. Shovlin C.L., Millar C.M., Droege F., Kjeldsen A., Manfredi G., Suppressa P. et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):210. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1179-1>.
120. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364-e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
121. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>.
122. Shovlin C.L., Condliffe R., Donaldson J.W., Kiely D.G., Wort S.J. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017;72(12):1154–1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210764>.

References

1. Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Drobakha V.E., Mekhryakov S.A., Shestakov V.V. *Cryptogenic stroke*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2020. 128 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128>.
2. Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-14-21>.
3. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):333–340. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.024>.
4. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
5. Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Sobyaniy K.V. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-33-41>.
6. Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;4(7):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
7. Renna R., Pilato F., Profice P., Della Marca G., Broccolini A., Morosetti R. et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):e221–e227. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008>.
8. Kulesh A.A., Nurieva Yu.A., Syromyatnikova L.I. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>.
9. Saver J.L., Mattle H.P., Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke.* 2018;49(6):1541–1548. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018153>.
10. Mojadidi M.K., Zaman M.O., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Patel N.K., Agarwal N. et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):1035–1043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.059>.
11. Kulesh A.A., Shestakov V.V. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-4-11>.
12. Kulesh A.A., Ognerubov D.V., Mekhryakov S.A., Merkulov E.V., Syromyatnikova L.I., Tereshchenko A.S., et al. Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-72-78>.
13. Geva T., Martins J.D., Wald R.M. Atrial septal defects. *Lancet.* 2014;383(9932):1921–1932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62145-5).
14. Naqvi N., McCarthy K. P., Ho S.Y. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis.* 2018;10(24 Suppl.):S2837–S2847. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.02.18>.
15. Saric M., Armour A.C., Arnaut M.S., Chaudhry F.A., Grimm R.A., Kronzon I. et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.09.011>.
16. Silvestry F.E., Cohen M.S., Armsby L.B., Burkule N.J., Fleishman C.E., Hijazi Z.M. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(8):910–958. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015>.
17. Ewert P., Berger F., Vogel M., Dähnert I., Alexi-Meskishvili V., Lange P.E. Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. *Heart.* 2000;84(3):327–331. <https://doi.org/10.1136/heart.84.3.327>.
18. Nakayama M., Nawa T., Chonan T., Endo K., Morikawa S., Bando M. et al. Prevalence of Pulmonary Arteriovenous Malformations as Estimated by Low-Dose Thoracic CT Screening. *Intern Med.* 2012;51(13):1677–1681. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7305>.
19. Saboo S.S., Chamarthy M., Bhalla S., Park H., Sutphin P., Kay F. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):325–337. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.06.01>.
20. Windecker S., Stortecky S., Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(4):403–415. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.063>.
21. Ozdemir A.O., Tamayo A., Munoz C., Dias B., Spence J.D. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci.* 2008;275(1-2):121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.018>.
22. Zietz A., Sutter R., De Marchis G.M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Among Patients With a Cryptogenic Stroke Linked to Patent Foramen Ovale-A Review of the Literature. *Front Neurol.* 2020;11:336. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00336>.
23. Schneider B., Hanrath P., Vogel P., Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(4):1000–1009. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80354-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80354-7).
24. Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I. Ischemic stroke on the background of probable in situ thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;2(2):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-132-136>.
25. Nii T., Yoshikawa H., Okabe T., Tachibana I. Septic pulmonary and systemic embolism in tricuspid endocarditis. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014206569. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206569>.
26. Cramer S.C., Rordorf G., Maki J.H., Kramer L.A., Grotta J.C., Burgin W.S. et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke.* 2004;35(1):46–50. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB>.
27. DeSimone C. V., Friedman P.A., Noheria A., Patel N.A., DeSimone D. C., Bdeir S. et al. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation.* 2013;128(13):1433–1441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003540>.
28. Moradi M., Adeli M. Brain abscess as the first manifestation of pulmonary arteriovenous malformation: A case report. *Adv Biomed Res.* 2014;3:28. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124677>.
29. Timon C., Keady C., Murphy C.G. Fat Embolism Syndrome – A Qualitative Review of its Incidence, Presentation, Pathogenesis and Management. *Malays Orthop J.* 2021;15(1):1–11. <https://doi.org/10.5704/MOJ.2103.001>.
30. McCarthy C. J., Behraves S., Naidu S.G., Oklu R. Air Embolism: Practical Tips for Prevention and Treatment. *J Clin Med.* 2016;5(11):93. <https://doi.org/10.3390/jcm5110093>.
31. Meier B., Frank B., Wahl A., Diener H.C. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J.* 2012;33(6):705–713b. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr443>.
32. Koutroulou I., Tsivgoulis G., Tsalikakis D., Karacostas D., Grigoriadis N., Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol.* 2020;11:281. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00281>.
33. Alsheikh-Ali A.A., Thaler D.E., Kent D.M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke.* 2009;40(7):2349–2355. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>.
34. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., Granger C.B., Bernstein R.A., Uchiyama S. et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke

- of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>.
35. Hart R.G., Sharma M., Mundt H., Kasner S.E., Bangdiwala S.I., Berkowitz S.D. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>.
 36. Yetkin E., Atalay H., Ileri M. Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *Int J Cardiol*. 2016;223:656–659. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.220>.
 37. Pearson A.C., Nagelhout D., Castello R., Gomez C.R., Labovitz A.J. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(5):1223–1229. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90539-L](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90539-L).
 38. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I., Gentile F., Whisnant J.P., Sicks J.D. et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*. 1999;99(15):1942–1944. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.15.1942>.
 39. Cabanes L., Mas J.L., Cohen A., Amarenco P., Cabanes P.A., Oubary P. et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1993;24(12):1865–1873. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.12.1865>.
 40. Kulesh A.A., Nuriyeva Yu.A., Syromyatnikova L.I. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):24–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>.
 41. Elgendy A.Y., Saver J.L., Amin Z., Boudoulas K.D., Carroll J.D., Elgendy I.Y. et al. Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):878–886. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0458>.
 42. Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Pokalenko E.A., Syromyatnikova L.I., Kulikova S.P., Drobakha V.E. et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):13–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-13-21>.
 43. Ioannidis S.G., Mitsias P.D. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol*. 2020;11:567. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00567>.
 44. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7).
 45. Lindsey J.B., Hillis L.D. Clinical update: atrial septal defects in adults. *Lancet*. 2007;369(9569):1244–1246. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60576-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60576-5).
 46. Mügge A., Daniel W.G., Angermann C., Spes C., Khandheria B.K., Kronzon I. et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995;91(11):2785–2792. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2785>.
 47. Bannan A., Shen R., Silvestry F.E., Herrmann H.C. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(7):1066–1069. <https://doi.org/10.1002/ccd.22170>.
 48. Leppert M., Poisson S.N., Carroll J.D. Atrial Septal Defects and Cardioembolic Strokes. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):225–230. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.004>.
 49. Gatzoulis M.A., Freeman M.A., Siu S.C., Webb G.D., Harris L. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med*. 1999;340(11):839–846. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401105>.
 50. Berger F., Vogel M., Kramer A., Alexi-Meskishvili V., Weng Y., Lange P.E., Hetzer R. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(1):75–78. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00478-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00478-6).
 51. Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115(8):1039–1050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386>.
 52. Cottin V., Chinot T., Lavalé A., Corre R., Marchand E., Reynaud-Gaubert M. et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):1–17. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31802f8da1>.
 53. Contegiacomo A., Del Ciello A., Rella R., Attempati N., Coppolino D., Larici A.R. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know. *Radiol Med*. 2019;124(10):973–988. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01051-7>.
 54. Elmalı M., Akan H., Findik S., Kale M., Celenk C. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Associated With Pulmonary Arteriovenous Malformations Presenting as Hemothorax. *J Thorac Imaging*. 2008;23(4):295–297. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181820867>.
 55. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363(9419):1461–1468. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16107-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16107-2).
 56. Wong H.H., Chan R.P., Klatt R., Faughnan M.E. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J*. 2011;38(2):368–375. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075110>.
 57. Bosher L.H. Jr, Blake D.A., Byrd B.R. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. *Surgery*. 1959;45(1):91–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13624986>.
 58. Vorselaars V.M., Velthuis S., Snijder R.J., Westermann C.J., Vos J.A., Mager J.J., Post M.C. Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1750–1757. <https://doi.org/10.1183/13993003.01588-2015>.
 59. Horner S., Niederkorn K., Gattringer T., Furtner M., Topkian R., Lang W. et al. Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *J Neurol*. 2013;260(1):260–267. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6629-9>.
 60. Topiwala K.K., Patel S.D., Pervaz M., Shovlin C.L., Alberts M.J. Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Arteriovenous Fistulas. *Stroke*. 2021;52(7):e311–e315. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032073>.
 61. Velthuis S., Buscarini E., van Gent M.W.F., Gazzaniga P., Manfredi G., Danesino C. et al. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. *Chest*. 2013;144(2):542–548. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1599>.
 62. Pareés I., Horga A., Santamarina E., Mendióroz M., Fernández-Cádenas I., del Río-Espínola A., Alvarez-Sabín J. Stroke after prolonged air travel associated with a pulmonary arteriovenous malformation. *J Neurol Sci*. 2010;292(1-2):99–100. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.019>.
 63. Yassi N., Yan B., Dowling R., Mitchell P.J. A rare cause of embolic stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1245–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037>.
 64. Zanati Bazan S.G., Braga G.P., Luvizutto G.J., Trindade A.P., Pontes-Neto O.M., Bazan R. Bihemispheric Paradoxical Cerebral Embolism in a Patient with Pulmonary Thromboembolism and Presumptive Fistula Right-to-Left Shunt. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(6):e95–e97. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.038>.
 65. Ng P.Y., Ng A.K., Subramaniam B., Burns S.M., Herisson F., Timm F.P. et al. Association of Preoperatively Diagnosed Patent Foramen Ovale With Perioperative Ischemic Stroke. *JAMA*. 2018;319(5):452–462. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21899>.
 66. Snijder R.J., Luermans J.G., de Heij A.H., Thijs V., Schonewille W.J., Van De Bruaene A., Swaans M.J. et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):e003771. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003771>.
 67. West B.H., Noureddin N., Mamzhi Y., Low C.G., Coluzzi A.C., Shih E.J. et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1123–1128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020160>.
 68. Guchlerner M., Kardos P., Liss-Koch E., Franke J., Wunderlich N., Bertog S., Sievert H. PFO and right-to-left shunting in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(4):375–380. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2026>.
 69. Faughnan M.E., Mager J.J., Hetts S.W., Palda V.A., Lang-Robertson K., Buscarini E. et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):989–1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>.
 70. Shovlin C.L., Guttacher A.E., Buscarini E., Faughnan M.E., Hyland R.H., Westermann C.J. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66–67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p).
 71. Holden V.K., Shah N.G., Verceles A.C. Implications of an Incidental Pulmonary Arteriovenous Malformation. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2016;4(1):2324709616637190. <https://doi.org/10.1177/2324709616637190>.
 72. Santamarina E., González-Alujas M.T., Muñoz V., Rovira A., Rubiera M., Ribó M. et al. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging*. 2006;16(4):334–340. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00056.x>.
 73. Nam K.W., Guk H.S., Kwon H.M., Lee Y.S. Diffusion-Weighted Imaging Patterns According to the Right-to-Left Shunt Amount in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(1-2):45–52. <https://doi.org/10.1159/000502882>.

74. Jauss M., Wessels T., Trittmacher S., Allendorfer J., Kaps M. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke*. 2006;37(8):2159–2161. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000231645.22128.ab>.
75. Hayashida K., Fukuchi K., Inubushi M., Fukushima K., Imakita S., Kimura K. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography. *J Nucl Med*. 2001;42(6):859–863. <https://jnm.snmjournals.org/content/42/6/859.long>.
76. Kim J.W., Kim S.J., Yoon C.W., Park C.H., Kang K.W., Kim S.K. et al. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study. *Int J Stroke*. 2013;8(8):657–662. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00846.x>.
77. Mahmoud A.N., Elgendy I.Y., Agarwal N., Tobis J.M., Mojadidi M.K. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6(4):495–504. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.05.002>.
78. Gutgesell H.P., Huhta J.C., Latson L.A., Hufniss D., McNamara D.G. Accuracy of two-dimensional echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1985;55(5):514–518. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90237-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90237-1).
79. Cakmak S., Goldman C., Bozio A., Nighoghossian N., Derex L., Trouillas P. Sinus venosus-type atrial septal defect: a rare curable cause of recurrent transient neurological deficits. *Stroke*. 2006;37(9):2385–2386. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000236635.44539.d4>.
80. Mojadidi M.K., Gevorgyan R., Tobis J.M. A comparison of methods to detect and quantitate PFO: TCD, TTE, ICE and TEE. In: Amin Z., Tobis J.M., Sievert H., Carroll J. (eds.). *Patent Foramen Ovale*. London: Springer; 2015. pp. 55–65. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-4987-3_7.
81. Mojadidi M.K., Zhang L., Chugh Y., Eshthardi P., Hovnanians N., Gevorgyan R. et al. Transcranial Doppler: does addition of blood to agitated saline affect sensitivity for detecting cardiac right-to-left shunt? *Echocardiography*. 2016;33(8):1219–1227. <https://doi.org/10.1111/echo.13231>.
82. Fan S., Nagai T., Luo H., Atar S., Naqvi T., Birnbaum Y. et al. Superiority of the combination of blood and agitated saline for routine contrast enhancement. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:94–98. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(99\)70120-3](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(99)70120-3).
83. Sun Y.P., Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016;80(8):1665–1673. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0534>.
84. Bang O.Y., Lee M.J., Ryoo S., Kim S.J., Kim J.W. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke*. 2015;17(3):229–237. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.3.229>.
85. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik I.T., McCulloch M. L., Mulvagh S.L., Olson J.J. et al. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: A Focused Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):794–810. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.011>.
86. Katsanos A.H., Psaltopoulou T., Sargentanis T.N., Frogoudaki A., Vrettou A.R., Ikonomidis I. et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016;79(4):625–635. <https://doi.org/10.1002/ana.24609>.
87. Droste D.W., Lakemeier S., Wichter T., Stypmann J., Dittich R., Ritter M. et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002;33(9):2211–2216. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000027884.03365.ac>.
88. Hoksbergen A.W., Legemate D.A., Ubbink D.T., Jacobs M.J. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke*. 1999;30(7):1450–1455. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1450>.
89. Del Sette M., Dini L., Rizzi D., Sugo A., Albano B., Gandolfo C. Diagnosis of Right-to-Left Shunt With Transcranial Doppler and Vertebralbasilar Recording. *Stroke*. 2007;38(8):2254–2256. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.479485>.
90. Serena J., Segura T., Perez-Ayuso M.J., Bassaganyas J., Molins A., Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke*. 1998;29(7):1322–1328. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.7.1322>.
91. Belopasova A.V., Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Abugov S.A. et al. Pulmonary arteriovenous shunt – a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(9):107–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091107>.
92. Majumdar Sh., McWilliams J.P. Approach to pulmonary arteriovenous malformation: A comprehensive update. *J Clin Med*. 2020;9(6):1927. <https://doi.org/10.3390/jcm9061927>.
93. Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Kravchenko M.A., Belopasova A.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. Pulmonary arteriovenous fistula as a cause of paradoxical cerebral embolism: diagnostic ultrasound capabilities. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(53):162–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164>.
94. Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F., Louis Mas J., Meier B., Scacciatella P. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–3195. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>.
95. Le Moigne E., Timsit S., Ben Salem D., Didier R., Jobic Y., Paleiron N. et al. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):756–763. <https://doi.org/10.7326/M18-3485>.
96. Kim Y.D., Song D., Nam H.S., Lee K., Yoo J., Hong G.R. et al. D-dimer for prediction of long-term outcome in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):614–622. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1040>.
97. Liu K., Song B., Palacios I.F., Inglessis-Azuaje I., Deng W., McMullin D. et al. Patent Foramen Ovale Attributable Cryptogenic Embolism With Thrombophilia Has Higher Risk for Recurrence and Responds to Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(23):2745–2752. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.059>.
98. Salehi Omran S., Hartman A., Zakai N.A., Navi B.B. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What? *Stroke*. 2021;52(5):1874–1884. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360>.
99. Deng W., McMullin D., Inglessis-Azuaje I., Locascio J.J., Palacios I.F., Buonanno F.S. et al. Effect of Patent Foramen Ovale Closure After Stroke on Circulatory Biomarkers. *Neurology*. 2021;97(2):e203–e214. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012188>.
100. Kent D.M., Saver J.L., Ruthazer R., Furlan A.J., Reisman M., Carroll J.D. et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. 2020;51(10):3119–3123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029350>.
101. Nakayama R., Takaya Y., Akagi T., Watanabe N., Ikeda M., Nakagawa K. et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(7):811–816. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2019.03.021>.
102. Elgendy A.Y., Elgendy I.Y., Mojadidi M.K., Mahmoud A.N., Barry J.S., Jneid H. et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2019;14(17):1788–1790. <https://doi.org/10.4244/eij-d-18-00767>.
103. Varotto L., Bregolin G., Paccanaro M., De Boni A., Bonanno C., Perini F. Network meta-analysis on patent foramen ovale: is a stroke or atrial fibrillation worse? *Neurol Sci*. 2021;42(1):101–109. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04922-4>.
104. Ognerubov D.V., Tereshchenko A.S., Samko A.N., Arutyunyan G.K., Sivakova O.A., Pevzner D.V. et al. Safety and efficacy of endovascular patent foramen ovale closure: the first results of a Russian multicenter study. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-26-32>.
105. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C., Côté J.M., Asmarats L., Côté M., Rodés-Cabau J. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):278–287. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.061>.
106. Deng W., Yin S., McMullin D., Inglessis-Azuaje I., Elmariash S., Hung J. et al. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):717–725. <https://doi.org/10.7326/M19-3583>.
107. Hoffmann A., Chockalingam P., Balint O.H., Dadashev A., Dimopoulos K., Engel R. et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:1223–1226. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.196147>.
108. Nyboe C., Olsen M.S., Nielsen-Kudsk J.E., Hjortdal V.E. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and long-term effect of closure. *Heart*. 2015;101:706–711. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306552>.
109. Angelini F., Fortuni F., Tsivgoulis G., Agnelli G., Bocchino P.P., Franchin L. et al. Comparison of antithrombotic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(5):987–993. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07068-9>.
110. Bobrov E.I. Pulmonary arteriovenous fistulas: diagnosis and endovascular treatment. *Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*.

- 2003;2(3):11–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13074540>.
111. Pereira-da-Silva T, Martins J.D., de Sousa L, Fiarresga A., Trigo Pereira C., Cruz Ferreira R., Ferreira Pinto F. Percutaneous occlusion of vascular malformations in pediatric and adult patients: 20-year experience of a single center. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(2):E62–E68. <https://doi.org/10.1002/ccd.26220>.
 112. Noble S., Perren F., Roffi M. Cryptogenic stroke with right-to-left shunt and no patent foramen ovale. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(6-7):418–419. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.07.004>.
 113. Barbaryan A., Bailuc S., Raqem M.W., Kak M., Derani L., Mirakhimov A.E. Wake-Up Call: Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Am J Med.* 2017;130(3):290–292. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.021>.
 114. Patti G., D'Antonio L., Sedati P., Mega S., Di Sciascio G. Percutaneous closure of a pulmonary arteriovenous malformation in young patient with cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):e26–e27. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.11.016>.
 115. Ishikawa Y., Yamanaka K., Nishii T., Fujii K., Rino Y., Maehara T. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary arteriovenous malformations: report of five cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(4):187–190. <https://doi.org/10.1007/s11748-007-0215-6>.
 116. Nakamura H., Miwa K., Haruki T., Adachi Y., Fujioka S., Taniguchi Y. Pulmonary arteriovenous fistula with cerebral infarction successfully treated by video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14(1):35–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292739/>
 117. Faughnan M., Palda V., Garcia-Tsao G., Geisthoff U., McDonald J., Proctor D. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48:73–87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>.
 118. Devlin H.L., Hosman A.E., Shovlin C.L. Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2013;368(9):876–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1213554>.
 119. Shovlin C.L., Millar C.M., Droege F., Kjeldsen A., Manfredi G., Suppressa P. et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):210. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1179-1>.
 120. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
 121. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>.
 122. Shovlin C.L., Condliffe R., Donaldson J.W., Kiely D.G., Wort S.J. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017;72(12):1154–1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210764>.

Информация об авторах:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; aleksey.kulesh@gmail.com

Демин Дмитрий Алексеевич, врач-невролог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань); 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>; demin2404@mail.ru

Белопасова Анастасия Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, 3-е неврологическое отделение, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>; belopasova@neurology.ru

Мехряков Сергей Александрович, врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>; heartolog@gmail.com

Виноградов Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>; olvinog1975@gmail.com

Сыромятникова Людмила Илариовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>; ilariyevna@gmail.com

Зеньков Александр Александрович, д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань); 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7119-2340>; Zenkov_AL@rambler.ru

Information about the authors:

Aleksey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; aleksey.kulesh@gmail.com

Dmitry A. Demin, Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan); 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>; demin2404@mail.ru

Anastasia V. Belopasova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, 3rd Neurological Department, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>; belopasova@neurology.ru

Sergey A. Mekhryakov, Doctor of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>; heartolog@gmail.com

Oleg I. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neurology with Neurosurgery Course, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>; olvinog1975@gmail.com

Lyudmila I. Syromyatnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases No. 1, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>; ilariyevna@gmail.com

Aliaksandr A. Ziankou, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan); 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7119-2340>; Zenkov_AL@rambler.ru

Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания

В.А. Парфенов, <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>, vladimirparfenov@mail.ru

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

Резюме

Болезнь Меньера (БМ) – идиопатическое заболевание внутреннего уха, которое характеризуется шумом в ушах, периодическими приступами вестибулярного головокружения и развитием нейросенсорной тугоухости. Для БМ характерен эндолимфатический гидропс – увеличение объема эндолимфы, заполняющей перепончатый лабиринт внутреннего уха. В настоящее время выделяются подтипы БМ. Первый подтип встречается наиболее часто и характеризуется классическими проявлениями БМ. Второй подтип характеризуется развитием нейросенсорной тугоухости, к которой только через длительное время присоединяются эпизоды головокружения. Третий подтип БМ включает семейные случаи заболевания. Четвертый и пятый подтипы БМ наблюдаются у пациентов с мигренью и аутоиммунными заболеваниями. Диагноз достоверной БМ основывается на наличии двух и более приступов вестибулярного головокружения длительностью от 20 мин до 12 ч, нейросенсорной тугоухости на низкие и средние частоты в одном ухе, колеблющихся по интенсивности слуховых нарушений, таких как шум, ощущение распирания, заложенности в ухе, а также отсутствия данных о других причинах головокружения. Нет эффективных методов лечения слуховых нарушений при БМ, терапия направлена на предупреждение приступов головокружения. Первая линия терапии БМ включает низкосолевую диету, применение бетагистина и диуретиков. Бетагистин обычно используется в суточной дозе 48 мг в течение 3–6 месяцев для снижения частоты приступов головокружения. Для длительного лечения удобно использовать бетагистин длительного высвобождения 48 мг один раз в сутки. При неэффективности консервативной терапии возможны другие методы: интратимпанальное введение кортикостероидов или гентамицина, лабиринтэктомия или пересечение вестибулярного нерва. К сожалению, многим пациентам, страдающим БМ, ошибочно ставятся диагнозы цереброваскулярного заболевания, вертебрально-базилярной недостаточности, шейного остеохондроза. Диагностические ошибки обычно вызваны тем, что пациентам с БМ не проводятся аудиометрия, вестибулярные тесты, а выявленные при МРТ головного мозга признаки церебральной микроангиопатии ошибочно расцениваются как подтверждение сосудистого генеза головокружения.

Ключевые слова: болезнь Меньера, эндолимфатический гидропс, аудиометрия, вертебрально-базилярная недостаточность, бетагистин, бетагистин с модифицированным высвобождением

Для цитирования: Парфенов В.А. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(19):35–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-35-40>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ménière's disease and chronic cerebrovascular diseases

Vladimir A. Parfenov, <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>, vladimirparfenov@mail.ru

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

Abstract

Ménière's disease (MD) is an idiopathic inner ear disease, which is characterized by noise in the ears, periodic attacks of vertigo and the development of sensorineural hearing loss. MD is characterized by endolymphatic hydrops – an increase in the volume of endolymph that fills the membrated labyrinth of the inner ear. Currently highlighted subtypes MD. The first subtype meets most often and is characterized by classical manifestations of MD. The second subtype is characterized by the development of sensorineural hearing loss, to which only after a long time are joined by the episodes of dizziness. The third subtype of MD includes family cases of the disease. The fourth and fifth subtypes of MD is observed in patients with migraine and autoimmune diseases. The diagnosis of definite MD is based on the 2 or more spontaneous episodes of vertigo with each lasting 20 minutes to 12 hours, low-to medium-frequency sensorineural hearing loss in one ear, fluctuating aural symptoms (fullness, hearing, tinnitus) located in the affected ear, and lack of data for other reasons for dizziness. There are no effective treatment for auditory disorders MD, therapy is aimed at preventing dizziness attacks. The first line of MD's therapy includes a dietary salt restriction, the use of betahistine and diuretics. Betahistine (Betaserc) is usually used in a daily dose of 48 mg for 3–6 months to reduce the frequency of vertigo. For long-term treatment, it is convenient to use a betahistine modified-released (Betaserc Long) 48 mg, taken once a day. With the ineffectiveness of conservative therapy, other methods of therapy are possible: intratympanic administration of corticosteroids or gentamicin, labyrinthectomy or vestibular neurectomy. Unfortunately, many patients suffering from BM mistakenly makes a diagnosis of cerebrovascular disease, vertebrobasilar insufficiency, cervical osteochondrosis. Diagnostic errors are usually caused by the fact that the patients with MD are not conducted audiometry, vestibular tests, and the signs of cerebral microangiopathy identified when MRI brain are mistakenly regarded as confirmation of vascular dizziness genesis.

Keywords: Ménière's disease, endolymphatic hydrops, audiometry, vertebral-basilar insufficiency, betahistine, modified-released betahistine

For citation: Parfenov V.A. Ménière's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-35-40>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Меньера (Ménière's disease, БМ) – заболевание внутреннего уха, которое характеризуется шумом в ушах, периодическими приступами вестибулярного головокружения и развитием нейросенсорной тугоухости. Заболевание названо в честь французского врача Проспера Меньера, который описал ее в 1861 г. БМ обычно медленно прогрессирует и оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациента [1–3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Распространенность БМ колеблется от 3,5 до 513 случаев на 100 тыс. населения, заболевание чаще встречается в пожилом возрасте и преобладает у женщин [4].

Этиология БМ неясна. В качестве причин и патогенетических механизмов обсуждаются генетические факторы, аутоиммунное воспаление, нарушение гомеостаза эндолимфы, внешние ототоксические воздействия, оксидативный стресс и апоптоз [5]. Отмечена ассоциация БМ с мигренью [6] и аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка и анкилозирующий спондилоартрит [7].

Для БМ характерен эндолимфатический гидропс – увеличение объема эндолимфы, заполняющей перепончатый лабиринт внутреннего уха, и растяжение рейснеровой мембраны [3, 8]. Предполагается, что нарушение механизмов регуляции процессов образования и всасывания эндолимфатической жидкости, а также избыточное накопление в эндолимфатической жидкости веществ с большой молекулярной массой ведут к возникновению осмотического градиента и увеличению объема эндолимфы. Приступы головокружения могут быть вызваны разрывом мембраны перепончатого лабиринта и смешением эндо- и перилимфы, попаданием богатой калием эндолимфы в перилимфу. Снижение слуха и шум в ухе связывают с процессами апоптоза и гибели нейронов спирального ганглия. Однако эндолимфатический гидропс не специфичен для БМ, он обнаруживается при разных причинах нейросенсорной тугоухости [3, 8].

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ

Болезнь начинается обычно в среднем (30–50 лет) возрасте. Основные составляющие заболевания – приступы вестибулярного головокружения, прогрессирующей нейросенсорной тугоухости, ощущения шума и распирания в ухе [3, 8]. Обычно сначала поражается только одно ухо, однако в дальнейшем у половины больных патологический процесс захватывает и второе ухо.

Выделяют 3 варианта течения и 3 стадии БМ [9]. При первом варианте сначала возникают слуховые расстройства, затем к ним присоединяются вестибулярные нарушения. При втором (классическом) варианте слуховые и вестибулярные нарушения возникают одновременно, первый приступ головокружения сопровождается снижением слуха и шумом в ухе. При третьем варианте течения БМ вначале возникают приступы головокружения, в течение года к ним присоединяются слуховые нарушения. Первая (начальная) стадия БМ характеризуется периодически возникающим шумом в ухе, ощущением заложенности или распирания, флюктуирующей нейросенсорной тугоухостью. Больного беспокоят периодические приступы вестибулярного головокружения, которые возникают в любое время суток, продолжаются от нескольких минут до нескольких часов, сопровождаются тошнотой и рвотой. Иногда незадолго до приступа усиливается шум в ухе или нарастает заложенность уха. С каждым приступом обычно слух все больше ухудшается, однако на этой стадии между приступами он может и улучшаться. Некоторые больные сообщают об улучшении слуха сразу же после приступа и о последующем его снижении в течение ближайших суток до обычного уровня. Для второй стадии характерны выраженные клинические проявления. Приступы головокружения возникают ежедневно или несколько раз в месяц. Шум в ушах присутствует постоянно, нередко усиливаясь в момент приступа. Пациентов обычно беспокоит постоянное ощущение заложенности уха. На третьей стадии приступы головокружения становятся реже, но больной испытывает шаткость и неустойчивость. Обычно имеется выраженная нейросенсорная тугоухость. Возможны кризы Тумаркина, которые проявляются внезапным падением без головокружения и потери сознания, они могут быть причиной травм головы и конечностей [10].

В настоящее время на основе результатов больших эпидемиологических исследований предлагается выделять 5 подтипов БМ [11]. Первый подтип БМ встречается наиболее часто (53%) и включает пациентов, которые не имеют ни мигрени, ни аутоиммунных заболеваний. Второй подтип БМ (8% пациентов) характеризуется развитием нейросенсорной тугоухости, к которой только через длительное время присоединяются эпизоды головокружения. Третий подтип БМ (13% пациентов) включает семейные случаи заболевания. Четвертый подтип БМ (15% пациентов) наблюдается у пациентов с мигренью с аурой или без нее. Пятый подтип БМ (11% пациентов) включает пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Приступы головокружения при БМ обычно более выражены в первые годы заболевания, затем их частота постепенно снижается или они даже полностью регрессируют

на фоне терапии, которую получают большинство пациентов [12]. Течение БМ вариабельно [5]: у некоторых больных приступы головокружения возникают относительно редко и в умеренной степени, а тугоухость прогрессирует медленно, у других приступы головокружения интенсивны и длительны, выраженные расстройства слуха развиваются уже в первые месяцы заболевания. Спонтанная ремиссия (в отношении приступов головокружения) в течение первых двух лет заболевания наступает у половины пациентов, в течение восьми лет – у большинства (70%) пациентов.

ДИАГНОЗ

Диагноз БМ основывается на клинических признаках и данных инструментальных методов исследования, среди которых ведущее значение имеет тональная аудиометрия [3, 8]. Тональная пороговая аудиометрия на начальной стадии БМ имеет восходящий тип, что отражает снижение слуха преимущественно в области низких и средних частот, снижение слуха не выходит за рамки тугоухости I степени. По мере прогрессирования БМ тугоухость нарастает до IV степени, а аудиометрическая кривая становится плоской, т.е. слух оказывается равномерно сниженным во всем частотном диапазоне.

Вестибулометрические тесты обнаруживают существенные изменения более чем у половины пациентов с БМ [13]. Во время приступа всегда имеет место вестибулярный спонтанный нистагм – наиболее устойчивый и объективный признак приступа головокружения. Для поздних стадий БМ характерна гипо- или арефлексия вестибулярного аппарата при калорическом тесте.

При электрокохлеографии регистрируется электрическая активность улитки и слухового нерва, возникающая в интервале 1–10 мс после предъявления звукового стимула. Электрокохлеография позволяет выявить эндолимфатический гидропс, однако выявленные изменения не имеют высокой специфичности, поэтому информативность метода в диагностике БМ остается в настоящее время дискуссионной [3].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с высокой степенью разрешения может выявить характерный для БМ эндолимфатический гидропс [14], однако МРТ не рекомендуется для рутинного обследования пациентов с БМ и используется преимущественно для исключения других заболеваний, протекающих со сходными с БМ проявлениями [3].

Диагноз достоверной БМ основывается на следующих критериях, предложенных обществом Барани [15]:

- 1) по меньшей мере 2 приступа спонтанного вестибулярного головокружения длительностью от 20 мин до 12 ч;
- 2) нейросенсорная тугоухость на низкие или средние частоты в одном ухе по данным аудиограммы, при этом тугоухость определяется до, во время или после приступа вестибулярного головокружения;
- 3) колеблющиеся по интенсивности слуховые нарушения, такие как шум, ощущение распирания, заложенности в ухе;
- 4) отсутствие данных о других причинах головокружения.

Дифференциальный диагноз БМ проводят с вестибулярным нейронитом, перилимфатической фистулой, доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, вестибулярной пароксизмией, лабиринтитом [5].

Первый приступ БМ, если он не сопровождается слуховыми расстройствами, часто неотличим от вестибулярного нейронита. В таких случаях наблюдение за пациентом позволяет установить БМ, для которой характерны повторение приступов головокружения, а также постепенное присоединение и нарастание слуховых расстройств.

При остром развитии головокружения на возможность его центрального генеза указывают неврологические симптомы, остро возникшее снижение слуха, нехарактерный для пациента (новый) тип головной боли, наличие вертикального/торсионного/ротаторного нистагма [8]. При дифференциальном диагнозе с заболеваниями головного мозга (рассеянным склерозом, цереброваскулярным заболеванием, опухолью ствола мозга и мозжечка), а также с невриномой слухового нерва ведущее значение имеет МРТ головного мозга.

ОШИБКИ В ДИАГНОЗЕ

К сожалению, в нашей стране БМ редко диагностируется, что во многом связано с плохой информированностью неврологов и врачей других специальностей об этом заболевании [5]. Многим пациентам, страдающим БМ, ошибочно ставятся диагнозы цереброваскулярного заболевания, вертебрально-базилярной недостаточности, шейного остеохондроза. Периодически возникающие приступы сильного головокружения, тошноты и рвоты часто расцениваются как проявление цереброваскулярного заболевания, вертебрально-базилярной недостаточности. Диагностические ошибки обычно вызваны тем, что пациентам с БМ не проводятся аудиометрия, вестибулярные тесты, а выявленные при МРТ головного мозга признаки церебральной микроангиопатии ошибочно расцениваются как подтверждение сосудистого генеза головокружения [5]. У многих пациентов имеется комбинация БМ и цереброваскулярного заболевания, однако в таких случаях головокружение представляет основное расстройство, приводящее к нарушению трудоспособности. Часто пациенты наблюдаются неврологами и длительно получают большое число вазоактивных, метаболических препаратов, которые мало эффективны при БМ [5].

Ошибочно установленные диагнозы способствуют формированию функциональных расстройств и негативно сказываются на трудоспособности и качестве жизни пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время нет эффективных методов предупреждения тугоухости и других слуховых нарушений при БМ, терапия направлена на снижение частоты и ослабление интенсивности приступов головокружения

при БМ. В качестве первой линии терапии выделяют диету, применение в качестве лекарственных средств бетагистина и диуретиков [3, 16].

Для профилактики приступов головокружения при БМ рекомендуют диету с низким содержанием соли (до 1–1,5 г/сут) и потребление жидкости в относительно больших количествах, что способствует сохранению гомеостаза внутреннего уха [3, 16]. Не рекомендуется употребление кофе в больших количествах, однако доза кофеина до 100 мг в сутки не ассоциируется с учащением приступов головокружения при БМ [17].

Бетагистин (Бетасерк) – частичный агонист гистаминовых H1-рецепторов и антагонист гистаминовых H3-рецепторов, он применяется в качестве лекарственного средства, способствующего вестибулярной компенсации и предотвращающего рецидивы различных заболеваний периферической и центральной вестибулярной системы, которые проявляются приступообразным головокружением. Эффективность бетагистина при БМ продемонстрирована относительно давно в плацебо-контролируемом исследовании [18], а также в сравнении с другими лекарственными средствами [19]. Эффективность бетагистина при БМ отмечается в данных Кокрейновского обзора [20] и метаанализе [21]. Применение бетагистина отмечено в международных рекомендациях по ведению пациентов с БМ [22].

Наиболее часто бетагистин (Бетасерк) рекомендуется в суточной дозе 48 мг в течение 3–6 месяцев для снижения частоты приступов головокружения при БМ [3, 8]. При БМ, требующей продолжительного лечения, удобно использование бетагистина длительного высвобождения (Бетасерк Лонг) 48 мг, принимаемого один раз в сутки. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования 264 пациентов с БМ или вестибулярным головокружением показали, что Бетасерк Лонг 48 мг при приеме один раз в сутки не менее эффективен, чем Бетасерк 24 мг при приеме два раза в сутки по шкале оценки головокружения и имеет сопоставимый профиль безопасности [23]. Применение Бетасерка Лонг 48 мг один раз в день повышает приверженность пациентов к лечению, что особенно важно при длительной терапии пациентов с БМ.

При БМ широко используются диуретики (ацетазоламид 250 мг/сут или гидрохлортиазид в сочетании с триамтереном), они обычно используются в комбинации с бетагистином, однако их эффективность не имеет убедительных доказательств [24].


В качестве второй линии терапии при БМ могут использоваться кортикостероиды (дексаметазон) [3], которые обычно вводятся интратимпанально в виде инъекций

через барабанную перепонку или шунт [25, 26]. По данным Кокрейновского обзора введение кортикостероидов не имеет убедительных доказательств [25].

В качестве третьей и четвертой линий терапии при БМ выделяются соответственно хирургические методы и интратимпанальное введение гентамицина [3]. Для прекращения приступов головокружения могут быть использованы лабиринтэктомия или пересечение вестибулярной порции VIII черепного нерва [8, 13]. Лабиринтэктомия приводит к полной потере слуха пораженного уха. Пересечение вестибулярной порции VIII черепного нерва может предупредить повторные приступы потери сознания (приступы Тумаркина) [3]. Гентамицин вводится однократно (в дозе 20–40 мг/мл) или повторно (с интервалом в среднем 4 нед.) до прекращения приступов [27, 28]. Введение гентамицина дополнительно ухудшает слух или приводит к полной тугоухости в пораженном ухе.

На сегодняшний день нет ни одного препарата, эффективность которого при лечении шума в ушах при БМ была бы подтверждена крупными контролируемые исследованиями [3, 5, 8]. В некоторых случаях шум в ушах уменьшается при использовании слуховых аппаратов. Для ослабления шума пациенту может помочь избегание полной тишины, например, слушание музыки или телевизора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БМ характеризуется шумом в ушах, периодическими приступами вестибулярного головокружения и развитием нейросенсорной тугоухости. Для БМ характерен эндолимфатический гидропс – увеличение объема эндолимфы, заполняющей перепончатый лабиринт внутреннего уха. Диагноз БМ основывается на наличии приступов вестибулярного головокружения длительностью от 20 мин до 12 ч, нейросенсорной тугоухости на низкие или средние частоты в сочетании с шумом в ушах. В качестве терапии наиболее эффективны низкосолевая диета и применение бетагистина, который может быть использован для длительного лечения в виде Бетасерка Лонг 48 мг, принимаемого 1 раз в сутки. Многим пациентам, страдающим БМ, ошибочно ставятся диагнозы цереброваскулярного заболевания, вертебрально-базилярной недостаточности, шейного остеохондроза. Повышение информированности врачей о проявлениях, диагнозе и лечении БМ представляет важное направление улучшения ведения пациентов в общей клинической практике. 

Поступила / Received 27.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021

Список литературы

1. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Белякова Л.В., Бабайкова Е.В., Яньюшкина Е.В. и др. *Болезнь Меньера: клинические рекомендации*. М., СПб.; 2014. 20 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/34.html>.
2. Байбакова Е.В., Белякова Л.В., Гаров Е.В., Гусева А.Л., Загорская Е.Е., Зайцева О.В. и др. *Болезнь Меньера: клинические рекомендации*. М.; 2016. 22 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29730727>.
3. Magnan J., Özgürin O.N., Trabalzini F., Lacour M., Escamez A.L., Magnusson M. et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *J Int Adv Otol*. 2018;14(2):317–321. <https://doi.org/10.5152/iao.2018.140818>.
4. Alexander T.H., Harris J.P. Current epidemiology of Meniere's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(5):965–970. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.05.001>.

5. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. 3-е изд. М.: МИА; 2019. 208 с.
6. Ray J., Carr S.D., Popli G., Gibson W.P. An epidemiological study to investigate the relationship between Meniere's disease and migraine. *Clin Otolaryngol.* 2016;41(6):707–710. <https://doi.org/10.1111/coa.12608>.
7. Gazquez I., Soto-Varela A., Aran I., Santos S., Batuecas A., Trinidad G. et al. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Meniere's disease. *PLoS ONE.* 2011;6(10):e26759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026759>.
8. Harcourt J., Barraclough K., Bronstein A.M. Meniere's disease. *BMJ.* 2014;349:g6544. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6544>.
9. Gates G.A. Ménière's disease review. *J Am Acad Audiol.* 2006;17(1):16–26. <https://doi.org/10.3766/jaaa.17.1.3>.
10. Pyykkö I., Manichaiah V., Zou J., Levo H., Kentala E. Do patients with Ménière's disease have attacks of syncope? *J Neurol.* 2017;264(1 Suppl.):48–54. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8452-9>.
11. Frejo L., Martin-Sanz E., Teggi R., Trinidad G., Soto-Varela A., Santos-Perez S. et al. Extended phenotype and clinical subgroups in unilateral Meniere disease: A cross-sectional study with cluster analysis. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1172–1180. <https://doi.org/10.1111/coa.12844>.
12. Perez-Garrigues H., Lopez-Escamez J.A., Perez P., Sanz R., Orts M., Marco J. et al. Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(11):1149–1154. <https://doi.org/10.1001/archoto.134.11.1149>.
13. Syed I., Aldren C. Meniere's disease: an evidence based approach to assessment and management. *Int J Clin Pract.* 2012;66(2):166–170. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02842.x>.
14. Shi S., Guo P., Wang W. Magnetic Resonance Imaging of Ménière's Disease After Intravenous Administration of Gadolinium. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127(11):777–782. <https://doi.org/10.1177/0003489418794699>.
15. Lopez-Escamez J.A., Carey J., Chung W.H., Goebel J.A., Magnusson M., Mandalà M. et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1–7. <https://doi.org/10.3233/VES-150549>.
16. Nevoux J., Barbara M., Dornhoffer J., Gibson W., Kitahara T., Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Meniere's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135(15):S29–S32. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.006>.
17. Sánchez-Sellero I., San-Román-Rodríguez E., Santos-Pérez S., Rossi-Izquierdo M., Soto-Varela A. Caffeine intake and Meniere's disease: Is there relationship? *Nutr Neurosci.* 2018;21(9):624–631. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1327636>.
18. Oosterveld W.J. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol.* 1984;(98)1:37–41. <https://doi.org/10.1017/s0022215100146158>.
19. Albera R., Ciuffolotti R., Di Cicco M., De Benedittis G., Grazioli I., Melzi G. et al. Double-blind, randomized, multicenter study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(5):588–593. <https://doi.org/10.1080/00016480310001475>.
20. Mordin L., Hussain K., Schilder A.G. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD010696. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010696.pub2>.
21. Nauta J.J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(5):887–897. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2596-8>.
22. Basura G.J., Adams M.E., Monfared A., Schwartz S.R., Antonelli P.J., Burkard R. et al. Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162(4):415–434. <https://doi.org/10.1177/0194599820909439>.
23. Парфенов В.А., Замерград М.В., Казей Д.В., Наута Й. Исследование эффективности и безопасности новой формы бетагистина с модифицированным высвобождением в лечении вестибулярного головокружения и болезни Меньера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12):42–48. <https://doi.org/10.17116/jnevro.202012012142>.
24. Crowson M.G., Patki A., Tucci D.L. A systematic review of diuretics in the medical management of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(5):824–834. <https://doi.org/10.1177/0194599816630733>.
25. Phillips J.S., Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008514. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008514.pub2>.
26. Patel M., Agarwal K., Arshad Q., Hariri M., Rea P., Seemungal B.M. et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet.* 2016;388(10061):2753–2762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31461-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1).
27. De Beer L., Stokroos R., Kingma H. Intratympanic gentamicin therapy for intractable Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 2007;(127):605–612. <https://doi.org/10.1080/00016480600951475>.
28. Postema R.J., Kingma C.M., Wit H.P., Albers F.W., Van Der Laan B.F. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(8):876–880. <https://doi.org/10.1080/00016480701762458>.

References

1. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Garov E.V., Belyakova L.V., Babaykova E.V., Yanyushkina E.V. et al. *Meniere's disease: clinical guidelines.* Moscow, St Petersburg; 2014. 20 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/34.html>.
2. Baybakova E.V., Belyakova L.V., Garov E.V., Guseva A.L., Zagorskaya E.E., Zaitseva O.V. et al. *Meniere's disease: clinical guidelines.* Moscow; 2016. 22 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29730727>.
3. Magnan J., Özgürin O.N., Trabalzini F., Lacour M., Escamez A.L., Magnusson M. et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *J Int Adv Otol.* 2018;14(2):317–321. <https://doi.org/10.5152/iao.2018.140818>.
4. Alexander T.H., Harris J.P. Current epidemiology of Meniere's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(5):965–970. <https://doi.org/10.1016/j.jotc.2010.05.001>.
5. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. *Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors.* 3rd ed. Moscow: MIA; 2019. 208 p. (In Russ.).
6. Ray J., Carr S.D., Popli G., Gibson W.P. An epidemiological study to investigate the relationship between Meniere's disease and migraine. *Clin Otolaryngol.* 2016;41(6):707–710. <https://doi.org/10.1111/coa.12608>.
7. Gazquez I., Soto-Varela A., Aran I., Santos S., Batuecas A., Trinidad G. et al. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Meniere's disease. *PLoS ONE.* 2011;6(10):e26759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026759>.
8. Harcourt J., Barraclough K., Bronstein A.M. Meniere's disease. *BMJ.* 2014;349:g6544. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6544>.
9. Gates G.A. Ménière's disease review. *J Am Acad Audiol.* 2006;17(1):16–26. <https://doi.org/10.3766/jaaa.17.1.3>.
10. Pyykkö I., Manichaiah V., Zou J., Levo H., Kentala E. Do patients with Ménière's disease have attacks of syncope? *J Neurol.* 2017;264(1 Suppl.):48–54. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8452-9>.
11. Frejo L., Martin-Sanz E., Teggi R., Trinidad G., Soto-Varela A., Santos-Perez S. et al. Extended phenotype and clinical subgroups in unilateral Meniere disease: A cross-sectional study with cluster analysis. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1172–1180. <https://doi.org/10.1111/coa.12844>.
12. Perez-Garrigues H., Lopez-Escamez J.A., Perez P., Sanz R., Orts M., Marco J. et al. Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(11):1149–1154. <https://doi.org/10.1001/archoto.134.11.1149>.
13. Syed I., Aldren C. Meniere's disease: an evidence based approach to assessment and management. *Int J Clin Pract.* 2012;66(2):166–170. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02842.x>.
14. Shi S., Guo P., Wang W. Magnetic Resonance Imaging of Ménière's Disease After Intravenous Administration of Gadolinium. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127(11):777–782. <https://doi.org/10.1177/0003489418794699>.
15. Lopez-Escamez J.A., Carey J., Chung W.H., Goebel J.A., Magnusson M., Mandalà M. et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1–7. <https://doi.org/10.3233/VES-150549>.
16. Nevoux J., Barbara M., Dornhoffer J., Gibson W., Kitahara T., Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Meniere's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135(15):S29–S32. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.006>.
17. Sánchez-Sellero I., San-Román-Rodríguez E., Santos-Pérez S., Rossi-Izquierdo M., Soto-Varela A. Caffeine intake and Meniere's disease: Is there relationship? *Nutr Neurosci.* 2018;21(9):624–631. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1327636>.
18. Oosterveld W.J. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol.* 1984;(98)1:37–41. <https://doi.org/10.1017/s0022215100146158>.
19. Albera R., Ciuffolotti R., Di Cicco M., De Benedittis G., Grazioli I., Melzi G. et al. Double-blind, randomized, multicenter study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(5):588–593. <https://doi.org/10.1080/00016480310001475>.

20. Murdin L., Hussain K., Schilder A.G. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD010696. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010696.pub2>.
21. Nauta J.J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(5):887–897. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2596-8>.
22. Basura G.J., Adams M.E., Monfared A., Schwartz S.R., Antonelli P.J., Burkard R. et al. Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162(4):415–434. <https://doi.org/10.1177/0194599820909439>.
23. Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Kazei D.V., Nauta J. A study of the efficacy and safety of a new modified-release betahistine formulation in the treatment of vestibular vertigo and Meniere's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(12):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012142>.
24. Crowson M.G., Patki A., Tucci D.L. A systematic review of diuretics in the medical management of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(5):824–834. <https://doi.org/10.1177/0194599816630733>.
25. Phillips J.S., Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008514. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008514.pub2>.
26. Patel M., Agarwal K., Arshad Q., Hariri M., Rea P., Seemungal B.M. et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet.* 2016;388(10061):2753–2762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31461-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1).
27. De Beer L., Stokroos R., Kingma H. Intratympanic gentamicin therapy for intractable Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 2007;(127):605–612. <https://doi.org/10.1080/00016480600951475>.
28. Postema R.J., Kingma C.M., Wit H.P., Albers F.W., Van Der Laan B.F. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(8):876–880. <https://doi.org/10.1080/00016480701762458>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Эффекты дипиридамола и его применение в неврологии

Н.В. Пизова, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

Резюме

Дипиридамо́л на фармацевтическом рынке присутствует с 1959 г. и, являясь пиримиди-пиримидиновым соединением, обладает разнообразными механизмами действия. Самым первым действием дипиридамо́ла был его антиангинальный эффект. В последующие годы обратили внимание на антитромбоцитарные свойства дипиридамо́ла, которые связаны с ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов, а также с блокированием транспорта аденозина. Другим важным свойством дипиридамо́ла служит влияние на деформируемость эритроцитов, тем самым улучшается микроциркуляция. Дипиридамо́л оказывает влияние на изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности, вызывает улучшение церебральной перфузии. Благодаря выраженным антитромбоцитарным свойствам препарат широко исследовался в целях профилактики ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. В отличие от других тромбоцитарных антиагрегантов дипиридамо́л не оказывает повреждающего действия на слизистые оболочки. Его антиагрегантное действие не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простациклина. В терапии нарушений мозгового кровообращения при использовании дипиридамо́ла имеется возможность управления антитромботическим эффектом путем подбора оптимальных доз этого препарата. Дипиридамо́л обладает антиоксидантными свойствами, способствует усилению NO-опосредованных путей, может оказывать как непрямые противовоспалительные эффекты через аденозин и простагландин-2, так и прямые противовоспалительные эффекты и ряд других эффектов. Дипиридамо́л считается безопасным препаратом на основании десятилетий клинического опыта. Его побочные эффекты обычно ограничены и преходящи. Учитывая разнообразные эффекты дипиридамо́ла, данный препарат может использоваться для широкого спектра патологий, помимо профилактики тромбозов. Представлены данные об эффективности и безопасности дипиридамо́ла при различных заболеваниях неврологического спектра.

Ключевые слова: дипиридамо́л, антиагрегантный, антиоксидантный, противовоспалительный эффекты, инсульты, хронические нарушения мозгового кровообращения

Для цитирования: Пизова Н.В. Эффекты дипиридамо́ла и его применение в неврологии. *Медицинский совет.* 2021;(19):41–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effects of dipyridamole and its use in neurology

Natalia V. Pizova, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

Abstract

Dipyridamole has been on the pharmaceutical market since 1959 and, as a pyrimidyl-pyrimidine compound, has a variety of mechanisms of action. The very first action of dipyridamole was its antianginal effect. In subsequent years, attention was drawn to the antiplatelet properties of dipyridamole, which are related to inhibition of platelet phosphodiesterase as well as to blocking adenosine transport. Another important property of dipyridamole is its effect on the deformability of red blood cells, thereby improving microcirculation. Dipyridamole affects changes in the dynamics of platelet activity and vascular reactivity and causes improvement of cerebral perfusion. Due to its pronounced antiplatelet properties, the drug has been widely studied for the prevention of ischemic strokes and transient ischemic attacks, both as monotherapy and in combination with other drugs. Unlike other platelet antiaggregants, dipyridamole does not have a damaging effect on mucous membranes. Its antiplatelet effect is not accompanied with inhibition of cyclooxygenase activity and reduction of prostacyclin synthesis. In the treatment of cerebral circulation disorders, dipyridamole can be used to control the antithrombotic effect by selecting the optimal dose of the drug. Dipyridamole has antioxidant properties, enhances NO-mediated pathways, has indirect anti-inflammatory effects via adenosine and prostaglandin-2 as well as direct anti-inflammatory effects and several other effects. Dipyridamole is considered a safe drug based on decades of clinical experience. Its side effects are usually limited and transient. Given the diverse effects of dipyridamole, it can be used for a wide range of pathologies other than thrombosis prevention. Data on the efficacy and safety of dipyridamole in various diseases of the neurological spectrum are presented.

Keywords: dipyridamole, antiplatelet, antioxidant, anti-inflammatory effects, strokes, chronic cerebrovascular diseases

For citation: Pizova N.V. Effects of dipyridamole and its use in neurology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19): 41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дипиридамо́л был первоначально представлен в 1959 г. как антиангинальное средство, поскольку было обнаружено, что он обладает сосудорасширяющими свойствами в отношении коронарных сосудов, предположительно увеличивая коронарный кровоток без значительного влияния на потребление кислорода миокардом [1]. Впоследствии антитромбоцитарные эффекты были продемонстрированы на животных моделях и людях, и с тех пор препарат был рекомендован как антитромботическое средство. Однако с момента его появления клиническое значение его антиангинальных и антитромбоцитарных свойств и точная роль дипиридамола в клинической практике были предметом многочисленных споров.

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЙ ЭФФЕКТ

Дипиридамо́л представляет собой пиримиди-пиримидиновое соединение, которое ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов, тем самым предотвращая деградацию цАМФ (циклического АМФ) до АМФ [2]. Повышенный уровень цАМФ-тромбоцитов снижает реактивность тромбоцитов. Эффекты дипиридамола, блокирующие транспорт аденозина, также вызывают повышение уровня аденозина в тканях. Кроме того, дипиридамо́л усиливает эффекты простаглицина за счет увеличения синтеза, усиления высвобождения и ингибирования метаболической деградации простаглицина [3].

Аденозин и простаглицин являются мощными ингибиторами агрегации тромбоцитов, а дипиридамо́л увеличивает уровень аденозина за счет снижения его клеточного поглощения и метаболизма [4].

В клинически значимых дозах дипиридамо́л ингибирует захват аденозина эритроцитами более чем на 90% и увеличивает уровень аденозина в плазме на 60% [5, 6]. Аденозин, действуя через аденозиновые рецепторы, стимулирует аденилатциклазу в тромбоцитах и увеличивает внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который является мощным ингибитором активации тромбоцитов [7]. Следует отметить, что дипиридамо́л может также увеличивать внутриклеточные уровни цАМФ в тромбоцитах, предотвращая распад цАМФ посредством ингибирования фосфодиэстеразы [2, 8]. Действительно, было показано, что дипиридамо́л ингибирует агрегацию тромбоцитов в цельной крови *in vitro* и усиливает антиагрегационный эффект аденозина *in vitro* [9, 10].

Одним из важных свойств дипиридамола считается его воздействие на эритроциты: он способствует увеличению их деформируемости, что, в свою очередь, приводит к улучшению микроциркуляции [11].

Эффект, оказываемый дипиридамо́лом на изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности, вызывает улучшение церебральной перфузии [12], что нашло подтверждение на животных моделях. У кролика на модели эмболической окклюзии средней мозговой артерии было показано, что лучшие показатели перфузии в острый период инсульта выявлялись у тех животных, которые за 24 ч до указанного события получали дипиридамо́л, по сравнению с нелечеными животными [5].

У дипиридамола присутствуют отличительные характеристики по сравнению с тромбоцитарными антиагрегантами других групп (главным образом, аспирином) [13]. К ним относятся отсутствие повреждающего действия на слизистые оболочки; антиагрегантное действие дипиридамола не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простаглицина; возможность управления антитромботическим эффектом путем подбора оптимальных доз препарата [14].

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Молекулярная структура дипиридамола позволяет ему принимать электроны, тем самым действуя как поглотитель свободных радикалов и антиоксидант. Используя анализы окисления липидов, было обнаружено, что дипиридамо́л улавливает как гидрофильные, так и гидрофобные радикалы [15]. По сравнению с аскорбиновой кислотой, α -токоферолом и пробуколом дипиридамо́л был более эффективным в ингибировании химически- или клеточно-индуцированного окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что контролировалось образованием диена, выделением гидропероксидов и веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, модификацией апопротеина и по флуоресценции циспаринаровой кислоты [16].

Антиоксидантные эффекты дипиридамола могут также проявляться на клеточном уровне. В клинически значимых концентрациях дипиридамо́л защищает мембраны эритроцитов от окисления и сохраняет антиоксидантную способность эритроцитов [17]. Кроме того, дипиридамо́л подавляет образование свободных радикалов кислорода в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и улучшает окислительно-восстановительный статус клеток [18]. Эти антиоксидантные эффекты дипиридамола

могут продлить период полувыведения и увеличить биодоступность оксида азота (NO), производного эндотелия, который защищает сосуды.

УСИЛЕНИЕ NO-ОПОСРЕДОВАННЫХ ПУТЕЙ

Потеря эндотелиальной активности NO, приводящей к снижению внутриклеточных уровней цГМФ, способствует нарушению сосудистых ответов [19], усилению агрегации тромбоцитов [20] и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [21]. Подавление продукции эндотелиального NO ингибитором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), Ng-монометил-L-аргинином, вызывает сужение и воспаление сосудов, способствуя адгезии эндотелиальных лейкоцитов [22, 23]. Действительно, более низкие уровни цГМФ в сосудах у мутантных мышей, лишенных eNOS, связаны с системной и легочной гипертензией [24, 25], с большей склонностью к пролиферации гладкомышечных клеток интимы в ответ на повреждение сосуда при сдавлении манжетой, расположенной вокруг бедренной артерии [26], и более крупными размерами ишемического очага в ответ на церебральную ишемию [27]. Таким образом, ингибируя фосфодиэстеразу (ФДЭ) циклического гуанинмонофосфата (цГМФ), дипиридамола может усиливать нисходящие эффекты NO. Действительно, было показано, что дипиридамола усиливает вазодилаторный и тромбоцитарный эффекты NO/цГМФ [28], усиливает ангиогенез, вызванный ишемией [29], увеличивает перфузию миокарда при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [30, 31], уменьшает тяжесть ишемического инсульта [32].

В настоящее время показано, что комбинация «дипиридамола плюс низкие дозы статинов» действует синергично для защиты от ишемического реперфузионного повреждения [33].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Дипиридамола может оказывать как не прямые противовоспалительные эффекты через аденозин и простагландин-2, так и прямые противовоспалительные эффекты за счет ингибирования взаимодействия тромбоцитов и моноцитов. Например, активированные тромбоциты прилипают к моноцитам и стимулируют их, заставляя моноциты секретировать хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1) и матриксную металлопротеиназу-9 (MMP-9) [34]. Было показано, что обработка активированных тромбоцитов дипиридамолом предотвращала секрецию моноцитами MCP-1, MCP-9 и тканевого фактора (tissue factor) [34, 35]. Кроме того, дипиридамола ингибирует рекрутирование, активацию и секрецию провоспалительных медиаторов лимфоцитов [36–38]. В недавнем исследовании было выявлено, что за счет повышения уровня аденозина, мощного эндогенного противовоспалительного агента, терапия дипиридамолом способствует снижению уровня экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и восстановлению нормального баланса между про- и противовоспалительными цитокинами [39].

В экспериментальной работе двусторонней окклюзии общей сонной артерии у крыс, которая признана достоверной моделью хронической церебральной гипотонии, также определяемой как «модель сосудистого когнитивного нарушения на крысах», было показано, что дипиридамола устраняет нарушение пространственной рабочей памяти через 90 дней после окклюзии. Этот защитный эффект может быть связан с противовоспалительными свойствами дипиридамола [40].

Основные сосудистые эффекты дипиридамола представлены в *таблице* [41].

Наряду с сосудистыми эффектами, дипиридамола оказывает иммуномодулирующее¹ [42], антифибротическое [43], кардиопротективное действие [44], способствует улучшению почечной функции [45, 46], обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А [47, 48], вируса простого герпеса [49], ВИЧ [50, 51], ОРВИ [52].

В пределах диапазона суточных доз 200–400 мг дипиридамола считается безопасным на основании десятилетий клинического опыта: побочные эффекты обычно

¹ Дипиридамола. П N013897/01 – 280312. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица.** Сосудистые эффекты дипиридамола [41]

● **Table.** Vascular effects of dipyridamole [41]

Эндотелиальная клетка	↑цГМФ и усиливает последующее действие NO, полученного из эндотелия ↑Производство PGI ₂ ↓Тромбообразование ↓Окислительный стресс ↓Воспаление ↑Ангиогенез
Гладкомышечная клетка	↓Миграция и распространение ↓Активные формы кислорода ↑Вазорелаксация
Тромбоцит	↓Реактивность тромбоцитов за счет повышения локального уровня аденозина ↓Агрегация тромбоцитов за счет увеличения внутриклеточного цАМФ и цГМФ ↓Растворимая секреция CD40L ↑Стабилизация мембран тромбоцитов
Моноциты/макрофаги	↓Взаимодействие тромбоцитов и моноцитов ↓Экспрессия и секреция MMP-9 ↓Секреция MCP-1 ↓Экспрессия и активность тканевого фактора ↓Секреция интерлейкина-8
Сосудистое воспаление	↓Высокочувствительный уровень С-реактивного белка ↓Адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам ↑Экспрессия CD40/CD40L
Прочие эффекты	↓Окисление ЛПНП ↑Уровни аденозина в плазме ↑Перфузия

ограничены и преходящи, наиболее распространенными из которых являются головокружение, желудочно-кишечные расстройства, головная боль и кожная сыпь [53].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИПИРИДАМОЛА

Большое количество доклинических исследований продемонстрировало, что дипиридамо́л ограничивает окислительный стресс в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов и снижает воспалительные реакции независимо от его антитромбоцитарной активности [41, 54]. Это имеет значение для широкого спектра патологий, помимо профилактики тромбозов, включая уменьшение повреждения эндотелия головного мозга после воспаления и/или метаболических нарушений, что было показано в экспериментальных работах [55].

В проведенном почти 30 лет назад исследовании (ESPS-I) с включением 2 500 пациентов было отмечено, что прием 325 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) и 75 мг дипиридамо́ла замедленного высвобождения 3 раза в сутки в течение 2 лет достоверно снижает риск развития повторного ишемического инсульта (ИИ) или смертельного исхода (16%) в сравнении с плацебо (25%) [56].

Следующим одним из наиболее крупных международных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности дипиридамо́ла является исследование ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2). По его результатам на 6 602 пациентах, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, был показан практически сходный процент снижения риска повторного ишемического инсульта под действием пролонгированной формы дипиридамо́ла (400 мг/сут) и ацетилсалициловой кислоты (50 мг/сут) по сравнению с группой плацебо (16 и 18% соответственно) [57]. Также в этом исследовании выявлено, что комбинация дипиридамо́ла и АСК приводила к снижению риска развития инсульта на 37%, а повторного инсульта – на 23% по сравнению с приемом только ацетилсалициловой кислоты.

В 2006 г. европейское/австралийское исследование по профилактике инсульта (ESPRIT) пришло к выводу, что комбинация дипиридамо́ла с аспирином показала дополнительное снижение риска инсульта и транзиторных ишемических атак у пациентов по сравнению с одним аспирином без увеличения риска кровотечения [58].

На российском рынке одним из препаратов, действующим веществом которого служит дипиридамо́л, является Курантил². Показания к применению препарата в неврологической практике включают лечение и профилактику нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), профилактику артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, тромбозов и тромбозов после операции протезирования клапанов сердца, в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции.

В научном центре неврологии РАМН было проведено исследование, подтвердившее антиагрегантное действие разных дозировок дипиридамо́ла (75 и 225 мг/сут) у пациентов с ДЭП, а также продемонстрировано благоприятное действие препарата на основные клинические проявления заболеваний. Отмечено улучшение антиагрегационной активности сосудистой стенки на фоне терапии дипиридамо́лом в дозе 225 мг/сут у обследованных пациентов. Курантил в данной дозировке более эффективен по своей антиагрегантной активности по сравнению с дозировкой 75 мг/сут у пациентов с большей длительностью сосудистого процесса и повторными НМК [59].

С учетом механизмов действия и клинических эффектов дипиридамо́л (Курантил®) может быть рекомендован в качестве препарата выбора у пожилых пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, развившимися на фоне артериальной гипертензии (совместно с терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), у больных с перенесенным ранее инсультом, а также при невозможности контроля гемостаза и высоком риске геморрагических осложнений [60].

ВЛИЯНИЕ ДИПИРИДАМОЛА НА ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Недавнее исследование пациентов с COVID-19 в Китае показывает, что дипиридамо́л подавлял репликацию SARS-CoV-2 in vitro, индуцировал мощный противовирусный иммунитет и улучшал выживаемость на мышиной модели пневмонии [61]. В клиническом исследовании 12 пациентов с COVID-19, которое проводилось параллельно с этими доклиническими исследованиями и о котором сообщалось в той же публикации, дипиридамо́л увеличивал количество лимфоцитов и тромбоцитов, снижал уровни D-димера и заметно улучшал клинические результаты при дозировке 50 мг три раза в день. В этом небольшом, но очень многообещающем исследовании трое из шести пациентов с тяжелым заболеванием были выписаны, а четыре (33%) «легких» пациента достигли клинической ремиссии.

Исследователи также оценивают дипиридамо́л в двух других продолжающихся клинических испытаниях с акцентом на определение степени, в которой препарат может снизить чрезмерную коагуляцию³ и лечить инфекцию дыхательных путей и нарушение кровообращения, вызванное SARS-CoV-2⁴ у госпитализированных пациентов с COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Таким образом, исторически дипиридамо́л широко использовался как антиангинальное и антитромботическое средство. Его назначение оправданно при вторичной профилактике ишемических инсультов и транзитор-

² Регистр лекарственных средств России РЛС®. Энциклопедия лекарств. 2006. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3874.htm.

³ Dipyridamole to Prevent Coronavirus Exacerbation of Respiratory Status (DICER) in COVID-19 (NCT04391179) ClinicalTrials.gov. 2020. [2020-08-28]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04391179>.

⁴ Trial of Open Label Dipyridamole – In Hospitalized Patients With COVID-19 (NCT04424901) ClinicalTrials.gov. 2020. [2020-08-28]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04424901>.

ных ишемических атаках, операциях шунтирования коронарной артерии и посткоронарной ангиопластике. С годами препарат продолжает быть востребованным в связи с его многочисленными клиническими эффектами. Он ингибирует фермент фосфодиэстеразу, повышает уровни цАМФ и цГМФ и предотвращает агрегацию тромбоцитов. Дипиридамола подавляет клеточный захват аденозина эритроцитами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками, а это приводит к увеличению внеклеточной доступности аденозина и к модуляции сердечно-сосудистой функции. Антиагрегантное действие дипиридамола может иметь терапевтические преимущества при вторичной профилактике инсульта в сочетании с аспирином. Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в развитии атеросклероза и тромбоза. Исследования продемонстрировали противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие дипиридамола. Эти плеiotропные потенциалы дипиридамола могут способствовать улучшению терапевтических результатов при использовании с аспирином во вторичной профилактике инсульта. Ингибируя ФДЭ циклического гуанинмонофосфата, дипиридамола

усиливает цГМФ-зависимые вазодилаторные эффекты в гладкомышечных клетках сосудов. Дипиридамола может также стимулировать выработку простациклина-2 за счет увеличения внутриклеточных уровней цАМФ. Простациклин-2 является не только мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, но и сосудорасширяющим средством. Простациклин-2 генерируется циклооксигеназо-зависимым путем в различных клетках, включая эндотелиальные, а также он может усиливать вазодилатацию за счет повышения локального уровня аденозина. Таким образом, дипиридамола может оказывать прямое и косвенное сосудорасширяющее действие на гладкомышечные клетки сосудов. Дипиридамола подавляет образование свободных радикалов кислорода в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и улучшает окислительно-восстановительный статус клеток. Несмотря на обширные исследования, использование дипиридамола и его клиническое применение все еще требуют дополнительных исследований. 

Поступила / Received 23.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2021

Принята в печать / Accepted 29.10.2021

Список литературы

- Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: the historical background and the physiologic basis. *Eur Heart J*. 1989;10(4):365–376. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059494>.
- Smith J.B., Mills D.C. Inhibition of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J*. 1970;120(4):20P. <https://doi.org/10.1042/bj1200020p>.
- Moncada S., Korb R. Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*. 1978;311(8077):1286–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91269-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91269-2).
- Newsholme E.A. The control of the mechanism and the hormonal control of adenosine. *Essays Biochem*. 1978;14:82–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/365523>.
- Dresse A., Chevolet C., Delapierre D., Masset H., Weisenberger H., Bozler G., Heinzel G. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23(3):229–234. <https://doi.org/10.1007/BF00547559>.
- German D.C., Kredich N.M., Bjornsson T.D. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;45(1):80–84. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.12>.
- Born G.V., Cross M.J. Effect of adenosine diphosphate on the concentration of platelets in circulating blood. *Nature*. 1963;197:974–976. <https://doi.org/10.1038/197974a0>.
- Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J*. 1971;121(2):185–196. <https://doi.org/10.1042/bj1210185>.
- Gresele P., Arnout J., Deckmyn H., Vermylen J. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb Haemost*. 1986;55:12–18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3704998>.
- Gresele P., Zoja C., Deckmyn H., Arnout J., Vermylen J., Verstraete M. Dipyridamole inhibits platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost*. 1983;50:852–856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6665766>.
- Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., Iwata M. Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(3-4):234–238. <https://doi.org/10.1159/000065669>.
- Heistad D.D., Marcus M.L., Gourley J.K., Busija D.W. Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow. *Am J Physiol*. 1981;240(5):H775–780. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1981.240.5.H775>.
- Суслина З.А., Танащян М.М. *Антитромботическая терапия в ангионеврологии*. М.; 2004.
- Танащян М.М., Домашенко М.А. Применение Курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(3):8–11. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2016/02/3-2005-8.pdf?download=1>.
- Iuliano L., Pedersen J.Z., Rotilio G., Ferro D., Violi F. A potent chain-breaking antioxidant activity of the cardiovascular drug dipyridamole. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(2):239–247. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)e0123-z](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)e0123-z).
- Iuliano L., Colavita A.R., Camastra C., Bello V., Quintarelli C., Alessandrini M. et al. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the antioxidant drug dipyridamole. *Br J Pharmacol*. 1996;119(7):1438–1446. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb16056.x>.
- Kusmic C., Picano E., Busceti C.L., Petersen C., Barsacchi R. The antioxidant drug dipyridamole spares the vitamin E and thiols in red blood cells after oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2000;47(3):510–514. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00058-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00058-4).
- Chakrabarti S., Vitseva O., Ilyu D., Varghese S., Freedman J.E. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(2):494–500. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.089987>.
- Liao J.K., Bettmann M.A., Sandor T., Tucker J.I., Coleman S.M., Creager M.A. Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res*. 1991;68(4):1027–1034. <https://doi.org/10.1161/01.res.68.4.1027>.
- Radomski M.W., Rees D.D., Dutra A., Moncada S. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. 1992;107(3):745–749. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14517.x>.
- Garg U.C., Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1774–1777. <https://doi.org/10.1172/JCI114081>.
- Kurose I., Kubes P., Wolf R., Anderson D.C., Paulson J., Miyasaka M., Granger D.N. Inhibition of nitric oxide production. Mechanisms of vascular albumin leakage. *Circ Res*. 1993;73(1):164–171. <https://doi.org/10.1161/01.res.73.1.164>.
- De Caterina R., Libby P., Peng H.B., Thannickal V.J., Rajavashisth T.B., Gimbrone M.A. et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression

- of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96(1):60–68. <https://doi.org/10.1172/JCI118074>.
24. Huang P.L., Huang Z., Mashimo H., Bloch K.D., Moskowitz M.A., Bevan J.A., Fishman M.C. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;377(6546):239–242. <https://doi.org/10.1038/377239a0>.
25. Steudel W., Ichinose F., Huang P.L., Hurford W.E., Jones R.C., Bevan J.A. et al. Pulmonary vasoconstriction and hypertension in mice with targeted disruption of the endothelial nitric oxide synthase (NOS 3) gene. *Circ Res*. 1997;81(1):34–41. <https://doi.org/10.1161/01.res.81.1.34>.
26. Moroi M., Zhang L., Yasuda T., Virmani R., Gold H.K., Fishman M.C., Huang P.L. Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest*. 1998;101(6):1225–1232. <https://doi.org/10.1172/JCI1293>.
27. Huang Z., Huang P.L., Ma J., Meng W., Ayata C., Fishman M.C., Moskowitz M.A. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(5):981–987. <https://doi.org/10.1097/00004647-199609000-00023>.
28. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P., Walter U., Geiger J. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke*. 2003;34(3):764–769. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000056527.34434.59>.
29. Kawasaki K., Smith R.S. Jr., Hsieh C.M., Sun J., Chao J., Liao J.K. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 2003;23(16):5726–5737. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.16.5726-5737.2003>.
30. Akhtar M., Orдовас K., Martin A., Higgins C.B., Michaels A.D. Effect of chronic sustained-release dipyridamole on myocardial blood flow and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. *Congest Heart Fail*. 2007;13(3):130–135. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2007.06047.x>.
31. Jagathesan R., Rosen S.D., Foale R.A., Camici P.G., Picano E. Effects of long-term oral dipyridamole treatment on coronary microcirculatory function in patients with chronic stable angina: a substudy of the persantinein stable angina (PISA) study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(3):110–116. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000245404.20922.9f>.
32. Gamboa A., Abraham R., Diedrich A., Shibao C., Paranjape S.Y., Farley G., Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke*. 2005;36(10):2170–2175. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000179044.37760.9d>.
33. Ye Y., Lin Y., Perez-Polo R., Huang M.H., Hughes M.G., McAdoo D.J. et al. Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with a dipyridamole and low-dose atorvastatin combination. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H813–H818. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00210.2007>.
34. Weyrich A.S., Denis M.M., Kuhlmann-Eyre J.R., Spencer E.D., Dixon D.A., Marathe G.K. et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates. *Circulation*. 2005;111(5):633–642. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154607.90506.45>.
35. Brozna J.P., Horan M., Carson S.D. Dipyridamole inhibits O₂-release and expression of tissue factor activity by peripheral blood monocytes stimulated with lipopolysaccharide. *Thromb Res*. 1990;60(2):141–156. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90293-L](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90293-L).
36. Coeugnet E., Bendtzen K., Bendixen G. Leucocyte migration inhibitory activity of concanavalin-A-stimulated human lymphocytes. Modification by dipyridamole, lysine-acetylsalicylate and heparin. *Acta Med Scand*. 1976;199(1–2):99–104. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1976.tb06698.x>.
37. Dong H., Osmanova V., Epstein P.M., Brocke S. Phosphodiesterase 8 (PDE8) regulates chemotaxis of activated lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(2):713–719. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.143>.
38. Al-Bahrani A., Taha S., Shaath H., Bakhtiet M. TNF- α and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents. *Curr Neurovasc Res*. 2007;4(1):31–37. <https://doi.org/10.2174/156720207779940716>.
39. Elsherbiny N.M., Al-Gayyar M.M., Abd El Galil K.H. Nephroprotective role of dipyridamole in diabetic nephropathy: Effect on inflammation and apoptosis. *Life Sci*. 2015;143:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.026>.
40. Melani A., Cipriani S., Corti F., Pedata F. Effect of intravenous administration of dipyridamole in a rat model of chronic cerebral ischemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1207:89–96. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05732.x>.
41. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):s39–42. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160226>.
42. Galabov A.S., Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacother*. 1984;38(8):412–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6084526>.
43. Insel P.A., Murray F., Yokoyama U., Romano S., Yun H., Brown L. et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2012;166(2):447–456. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01847.x>.
44. Sanada S., Asanuma H., Koretsune Y., Watanabe K., Nanto S., Awata N. et al. Long-term oral administration of dipyridamole improves both cardiac and physical status in patients with mild to moderate chronic heart failure: a prospective open-randomized study. *Hypertens Res*. 2007;30(10):913–919. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.913>.
45. Kuo K., Hung S., Tseng W., Liu J.S., Lin M.H., Hsu C.C., Tarn D.C. Dipyridamole decreases dialysis risk and improves survival in patients with pre-dialysis advanced chronic kidney disease. *Oncotarget*. 2017;9(4):5368–5377. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19850>.
46. Lee G., Choong H., Chiang G., Woo K. Three-year randomized controlled trial of dipyridamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology*. 1997;3(1):117–121. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.1997.tb00201.x>.
47. Tonew E., Indulen M.K., Dzeguze D.R. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol*. 1982;26(3):125–129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6127012>.
48. Kuzmov K., Galabov A.S., Radeva K., Kozhukharova M., Milanov K. Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyridamole with respect to influenza and acute respiratory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1985;6(6):26–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3898670>.
49. Tenser R.B., Gaydos A., Hay K.A. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(12):3657–3659. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3657-3659.2001>.
50. Szebeni J., Wahl S.M., Popovic M., Wahl L.M., Gartner S., Fine R.L. et al. Dipyridamole potentiates the inhibition by 3'-azido-3'-deoxythymidine and other dideoxynucleosides of human immunodeficiency virus replication in monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(10):3842–3846. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.10.3842>.
51. Macatangay B., Jackson E., Abebe K., Comer D., Cyktor J., Klammer-Blain C. et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial of Dipyridamole to Decrease Human Immunodeficiency Virus-Associated Chronic Inflammation. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1598–1606. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz344>.
52. Kozhukharova M.S., Slepishkin A.N., Radeva K.H., Lavrukina L.A., Demidova S.A. Evaluation of dipyridamole efficacy as an agent for preventing acute respiratory viral diseases. *Vopr Virusol*. 1987;32(3):294–297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3314145>.
53. Lette J., Tatus J., Fraser S., Miller D., Waters D., Heller G. et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1995;2(1):3–17. [https://doi.org/10.1016/s1071-3581\(05\)80003-0](https://doi.org/10.1016/s1071-3581(05)80003-0).
54. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginey D., Oh A.N., Varatharajan R., Dhanaraj S.A. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014;87:144–150. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.008>.
55. Guo S., Stins M., Ning M., Lo E.H. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(3):290–296. <https://doi.org/10.1159/000319072>.
56. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2015;(5):6–13. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/165>.
57. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1–2):1–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00308-5).
58. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68734-5).
59. Танащан М.М., Домашенко М.А. Дипиридабол в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Нервные болезни*. 2012;(3):27–30. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2012_27.pdf.
60. Боголепова А.Н. Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(23):14–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23860546>.
61. Liu X., Li Z., Liu S., Sun J., Chen Z., Jiang M. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(7):1205–1215. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>.

References

- Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: the historical background and the physiologic basis. *Eur Heart J*. 1989;10(4):365–376. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059494>.
- Smith J.B., Mills D.C. Inhibition of adenosine 3'-5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J*. 1970;120(4):20P. <https://doi.org/10.1042/bj1200020pa>.
- Moncada S., Korb R. Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*. 1978;311(8077):1286–1289. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)91269-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91269-2).
- Newsholme E.A. The control of the mechanism and the hormonal control of adenosine. *Essays Biochem*. 1978;14:82–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/365523>.
- Dresse A., Chevolet C., Delapierre D., Masset H., Weisenberger H., Bozler G., Heinzel G. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23(3):229–234. <https://doi.org/10.1007/BF00547559>.
- German D.C., Kredich N.M., Bjornsson T.D. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;45(1):80–84. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.12>.
- Born G.V., Cross M.J. Effect of adenosine diphosphate on the concentration of platelets in circulating blood. *Nature*. 1963;197:974–976. <https://doi.org/10.1038/197974a0>.
- Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J*. 1971;121(2):185–196. <https://doi.org/10.1042/bj1210185>.
- Gresele P., Arnout J., Deckmyn H., Vermylen J. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb Haemost*. 1986;55:12–18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3704998>.
- Gresele P., Zoja C., Deckmyn H., Arnout J., Vermylen J., Verstraete M. Dipyridamole inhibits platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost*. 1983;50:852–856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6665766>.
- Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., Iwata M. Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(3–4):234–238. <https://doi.org/10.1159/000065669>.
- Heistad D.D., Marcus M.L., Gourley J.K., Busija D.W. Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow. *Am J Physiol*. 1981;240(5):H775–780. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1981.240.5.H775>.
- Suslina Z.A., Tanashyan M.M. *Antithrombotic therapy in angioedecology*. Moscow; 2004. (In Russ.)
- Tanashyan M.M., Domashenko M.A. The use of Curantil in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni = Atmosphere. Nervous Diseases*. 2005;3(8):11. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2016/02/3-2005-8.pdf?download=1>.
- Iuliano L., Pedersen J.Z., Rotilio G., Ferro D., Violi F. A potent chain-breaking antioxidant activity of the cardiovascular drug dipyridamole. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(2):239–247. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)e0123-z](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)e0123-z).
- Iuliano L., Colavita A.R., Camastra C., Bello V., Quintarelli C., Alessandrini M. et al. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the antioxidant drug dipyridamole. *Br J Pharmacol*. 1996;119(7):1438–1446. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb16056.x>.
- Kusmic C., Picano E., Busceti C.L., Petersen C., Barsacchi R. The antioxidant drug dipyridamole spares the vitamin E and thiols in red blood cells after oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2000;47(3):510–514. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00058-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00058-4).
- Chakrabarti S., Vitseva O., Iyu D., Varghese S., Freedman J.E. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(2):494–500. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.089987>.
- Liao J.K., Bettmann M.A., Sandor T., Tucker J.L., Coleman S.M., Creager M.A. Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res*. 1991;68(4):1027–1034. <https://doi.org/10.1161/01.res.68.4.1027>.
- Radomski M.W., Rees D.D., Dutra A., Moncada S. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. 1992;107(3):745–749. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14517.x>.
- Garg U.C., Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1774–1777. <https://doi.org/10.1172/JCI114081>.
- Kurose I., Kubes P., Wolf R., Anderson D.C., Paulson J., Miyasaka M., Granger D.N. Inhibition of nitric oxide production. Mechanisms of vascular albumin leakage. *Circ Res*. 1993;73(1):164–171. <https://doi.org/10.1161/01.res.73.1.164>.
- De Caterina R., Libby P., Peng H.B., Thannickal V.J., Rajavashisth T.B., Gimbrone M.A. et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96(1):60–68. <https://doi.org/10.1172/JCI118074>.
- Huang P.L., Huang Z., Mashimo H., Bloch K.D., Moskowitz M.A., Bevan J.A., Fishman M.C. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;377(6546):239–242. <https://doi.org/10.1038/377239a0>.
- Steudel W., Ichinose F., Huang P.L., Hurford W.E., Jones R.C., Bevan J.A. et al. Pulmonary vasoconstriction and hypertension in mice with targeted disruption of the endothelial nitric oxide synthase (NOS 3) gene. *Circ Res*. 1997;81(1):34–41. <https://doi.org/10.1161/01.res.81.1.34>.
- Moroi M., Zhang L., Yasuda T., Virmani R., Gold H.K., Fishman M.C., Huang P.L. Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest*. 1998;101(6):1225–1232. <https://doi.org/10.1172/JCI1293>.
- Huang Z., Huang P.L., Ma J., Meng W., Ayata C., Fishman M.C., Moskowitz M.A. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(5):981–987. <https://doi.org/10.1097/00004647-199609000-00023>.
- Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P., Walter U., Geiger J. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke*. 2003;34(3):764–769. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000056527.34434.59>.
- Kawasaki K., Smith R.S. Jr., Hsieh C.M., Sun J., Chao J., Liao J.K. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 2003;23(16):5726–5737. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.16.5726-5737.2003>.
- Akhtar M., Ordoas K., Martin A., Higgins C.B., Michaels A.D. Effect of chronic sustained-release dipyridamole on myocardial blood flow and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. *Congest Heart Fail*. 2007;13(3):130–135. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2007.06047.x>.
- Jagathesan R., Rosen S.D., Foale R.A., Camici P.G., Picano E. Effects of long-term oral dipyridamole treatment on coronary microcirculatory function in patients with chronic stable angina: a substudy of the persantinein stable angina (PISA) study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(3):110–116. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000245404.20922.9f>.
- Gamboa A., Abraham R., Diedrich A., Shibao C., Paranjape S.Y., Farley G., Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke*. 2005;36(10):2170–2175. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000179044.37760.9d>.
- Ye Y., Lin Y., Perez-Polo R., Huang M.H., Hughes M.G., McAdoo D.J. et al. Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with a dipyridamole and low-dose atorvastatin combination. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H813–H818. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00210.2007>.
- Weyrich A.S., Denis M.M., Kuhlmann-Eyre J.R., Spencer E.D., Dixon D.A., Marathe G.K. et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates. *Circulation*. 2005;111(5):633–642. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154607.90506.45>.
- Brozna J.P., Horan M., Carson S.D. Dipyridamole inhibits O₂- release and expression of tissue factor activity by peripheral blood monocytes stimulated with lipopolysaccharide. *Thromb Res*. 1990;60(2):141–156. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90293-L](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90293-L).
- Coëugniet E., Bendtzen K., Bendixen G. Leucocyte migration inhibitory activity of concanavalin-A-stimulated human lymphocytes. Modification by dipyridamole, lysine-acetylsalicylate and heparin. *Acta Med Scand*. 1976;199(1-2):99–104. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1976.tb06698.x>.
- Dong H., Osmanova V., Epstein P.M., Brocke S. Phosphodiesterase 8 (PDE8) regulates chemotaxis of activated lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(2):713–719. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.143>.
- Al-Bahrani A., Taha S., Shaath H., Bakhtiet M. TNF-alpha and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents. *Curr Neurovasc Res*. 2007;4(1):31–37. <https://doi.org/10.2174/15672020779940716>.
- Elsherbiny N.M., Al-Gayyar M.M., Abd El Galil K.H. Nephroprotective role of dipyridamole in diabetic nephropathy: Effect on inflammation and apoptosis. *Life Sci*. 2015;143:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.026>.
- Melani A., Cipriani S., Corti F., Pedata F. Effect of intravenous administration of dipyridamole in a rat model of chronic cerebral

- ischemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1207:89–96. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05732.x>.
41. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):s39–42. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160226>.
42. Galabov A.S., Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacother.* 1984;38(8):412–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6084526>.
43. Insel P.A., Murray F., Yokoyama U., Romano S., Yun H., Brown L. et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2012;166(2):447–456. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01847.x>.
44. Sanada S., Asanuma H., Koretsune Y., Watanabe K., Nanto S., Awata N. et al. Long-term oral administration of dipyridamole improves both cardiac and physical status in patients with mild to moderate chronic heart failure: a prospective open-randomized study. *Hypertens Res.* 2007;30(10):913–919. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.913>.
45. Kuo K., Hung S., Tseng W., Liu J.S., Lin M.H., Hsu C.C., Tarng D.C. Dipyridamole decreases dialysis risk and improves survival in patients with pre-dialysis advanced chronic kidney disease. *Oncotarget.* 2017;9(4):5368–5377. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19850>.
46. Lee G., Choong H., Chiang G., Woo K. Three-year randomized controlled trial of dipyridamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology.* 1997;3(1):117–121. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.1997.tb00201.x>.
47. Tonew E., Indulen M.K., Dzeguze D.R. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol.* 1982;26(3):125–129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6127012>.
48. Kuzmov K., Galabov A.S., Radeva K., Kozhukharova M., Milanov K. Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyridamole with respect to influenza and acute respiratory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1985;6(2):26–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3898670>.
49. Tenser R.B., Gaydos A., Hay K.A. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3657–3659. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3657-3659.2001>.
50. Szebeni J., Wahl S.M., Popovic M., Wahl L.M., Gartner S., Fine R.L. et al. Dipyridamole potentiates the inhibition by 3'-azido-3'-deoxythymidine and other dideoxynucleosides of human immunodeficiency virus replication in monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(10):3842–3846. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.10.3842>.
51. Macatangay B., Jackson E., Abebe K., Comer D., Cyktor J., Klammar-Blain C. et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial of Dipyridamole to Decrease Human Immunodeficiency Virus-Associated Chronic Inflammation. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1598–1606. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz344>.
52. Kozhukharova M.S., Slepishkin A.N., Radeva Kh.T., Lavrukhina L.A., Demidova S.A. Evaluation of dipyridamole efficacy as an agent for preventing acute respiratory viral diseases. *Vopr Virolog.* 1987;32(3):294–297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3314143>.
53. Lette J., Tatus J., Fraser S., Miller D., Waters D., Heller G. et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *Journal of Nuclear Cardiology.* 1995;2(1):3–17. [https://doi.org/10.1016/s1071-3581\(05\)80003-0](https://doi.org/10.1016/s1071-3581(05)80003-0).
54. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginey D., Oh A.N., Varatharajan R., Dhanaraj S.A. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014;87:144–150. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.008>.
55. Guo S., Stins M., Ning M., Lo E.H. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(3):290–296. <https://doi.org/10.1159/000319072>.
56. Parfyonov V.A., Verbitskaya S.V. Antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(5):6–13. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/165>.
57. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):1–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00308-5).
58. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9523):1665–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68734-5).
59. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Dipyridamole in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni = Atmosphere. Nervous Diseases.* 2012;(3):27–30. (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2012_27.pdf.
60. Bogolepova A.N. Treatment of cognitive disorders of vascular genesis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2015;(23):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23860546>.
61. Liu X., Li Z., Liu S., Sun J., Chen Z., Jiang M. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(7):1205–1215. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Natalia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Послеоперационные когнитивные нарушения: этиология, клинические проявления, подходы к диагностике

С.П. Бордовский^{1✉}, sbordoche@gmail.com, П.М. Крупенин¹, А.И. Розен¹, Г.Ю. Евзиков¹, Я.В. Киричук², Д. Фанталис¹, И.С. Преображенская¹

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

² Центр ментального здоровья «Эмпатия»; 143965, Россия, Реутов, Юбилейный пр., д. 8

Резюме

Введение. В настоящем исследовании был проведен анализ возможности использования нейропсихологических тестов для оценки послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Были получены новые данные: в послеоперационном периоде у пациентов преобладают гиппокампальные нарушения памяти, что делает целесообразным использование методов диагностики первичных модально-неспецифических мнестических расстройств у пациентов, которым предстоит нейрохирургическое вмешательство на спинном мозге.

Цель исследования – оценить влияние операции, проведенной под наркозом, на состояние когнитивных функций.

Материалы и методы. Всего в исследование включено 20 пациентов среднего возраста. Все пациенты были прооперированы спинально. Тотальная внутривенная анестезия была на основе пропофола (4–12 мг/кг/ч). Исследование когнитивных функций до оперативного вмешательства (день 1-й) и на следующий день после (день 2-й) проводилось с использованием: MoCA, TMT A и B, FCSRT, тест Спилбергера на личностную (ЛТ) и ситуативную тревожность (СТ).

Результаты. Развитие ПОКД отмечено в 15% случаев. У пациентов выявлено снижение индекса подсказок FCSRT (1-й день = $87 \pm 9,0$; 2-й день = 83 ± 15 ; $p = 0,0005$), при этом общая выраженность когнитивных нарушений (общий балл MoCA) достоверно не изменялась (среднеквадратичное отклонение по MoCA: $24,25 \pm 2,86$ в 1-й день и $24 \pm 3,24$ во 2-й день, $p = 0,61$). Уровень ЛТ снизился на 2-й день: $44,65 \pm 7,4$ против $41,1 \pm 8,2$ ($p = 0,001$). Проведенный корреляционный анализ не показал взаимосвязи возраста пациентов, уровня образования, сопутствующей патологии и развития ПОКД, однако длительность анестезии была взаимосвязана со снижением баллов MoCA (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,44$; $p = 0,050$).

Выводы. Проведенное нами исследование показывает, что исследование гиппокампальных нарушений памяти важно у пациентов с ПОКД. Эти данные отличаются от данных исследователей, представленных ранее, где наиболее важными клиническими проявлениями ПОКД считают снижение внимания и скорости психических процессов. Безусловно, малый объем выборки диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, ПОКД, MoCA тест, FCSRT, наркоз, анестезия, спинальная хирургия, когнитивные функции

Для цитирования: Бордовский С.П., Крупенин П.М., Розен А.И., Евзиков Г.Ю., Киричук Я.В., Фанталис Д., Преображенская И.С. Послеоперационные когнитивные нарушения: этиология, клинические проявления, подходы к диагностике. *Медицинский совет.* 2021;(19):49–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-49-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postoperative cognitive dysfunction: etiology, clinical features, diagnosis

Sergey P. Bordovsky^{1✉}, sbordoche@gmail.com, Pavel M. Krupenin¹, Andrey I. Rozen¹, Grigoriy Yu. Evzikov¹, Yana V. Kirichuk², David Fantalis¹, Irina S. Preobrazhenskaya¹

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

² Mental Health Center “Empathy”; 8, Yubileiny Ave, Reutov, 143965, Russia

Abstract

Introduction. The present study analyzed the possibility of using neuropsychological tests to assess postoperative cognitive dysfunction. New data were obtained: in the postoperative period, hippocampal memory impairments predominate in patients, which makes it expedient to use methods for diagnosing primary modal-nonspecific memory disorders in patients who are to undergo neurosurgical intervention on the spinal cord.

The aim of the study to evaluate the influence of surgery with anesthesia on the cognitive functions of middle-age patients.

Materials and methods. The study included 20 middle-aged patients. All patients had to undergo spinal surgery. Patients received total intravenous anesthesia with propofol induction (4–12 mg/kg/hr). Cognitive functions before and after the operation were made with the use of the MoCA, TMT A and B, FCSRT, state-trait anxiety inventory test (STAI).

Results. The development of POCD was noted in 15% of cases. The patients showed a decrease in the FCSRT prompt index (1st day = 87 ± 9.0 ; 2nd day = 83 ± 15 ; $p = 0.0005$), while the overall severity of cognitive impairments (total score of MoCA) did not change significantly (standard deviation according to MoCA: 24.25 ± 2.86 on day 1 and 24 ± 3.24 on the second day, $p = 0.61$). The RT level decreased by day 2: 44.65 ± 7.4 versus 41.1 ± 8.2 ($p = 0.001$). Correlation analysis did not show the relationship between the age of patients, education level, comorbidity and development of POCD; however, the duration of anesthesia was associated with a decrease in MoCA scores (Pearson's correlation coefficient $r = -0.44$; $p = 0.050$).

Conclusion. Thus, our study shows that the study of hippocampal memory impairments is important in patients with POCD. These data differ from the data of researchers presented earlier, where the most important clinical manifestations of POCD are considered to be a decrease in attention and speed of mental processes. Of course, the small sample size dictates the need for additional research.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, POCD, MoCa test, FCSRT, narcosis, anesthesia, spinal surgery, cognitive function

For citation: Bordovsky S.P., Krupenin P.M., Rozen A.I., Evzikov G.Yu., Kirichuk Y.V., Fantalis D., Preobrazhenskaya I.S. Postoperative cognitive dysfunction: etiology, clinical features, diagnosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19): 49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-49-56>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин развития или прогрессии уже имеющихся когнитивных нарушений являются обширные хирургические вмешательства [1, 2]. При наличии связи снижения когнитивных функций с оперативным вмешательством в мировой литературе используют термин, определяющий такое состояние как «послеоперационная когнитивная дисфункция» (ПОКД). Основанием для установления диагноза ПОКД является либо снижение общей когнитивной деятельности (более низкий результат средних значений когнитивных тестов), либо снижение в одном конкретном когнитивном домене. Однако на сегодняшний момент не установлен минимальный порог результатов когнитивного тестирования, при котором может быть выставлен диагноз ПОКД [3].

Распространенность ПОКД после хирургических вмешательств варьирует от 17% до 56% [4]. ПОКД чаще определяется в ранний послеоперационный период (7 дней) в сравнении с поздним послеоперационным периодом (3 и более мес.) вне зависимости от типа хирургического вмешательства (кардиологического или не кардиологического). Тип анестезии также не оказывает влияния на распространенность ПОКД [5, 6].

Механизмы развития ПОКД до конца не изучены. Ранее считалось, что развитие ПОКД специфично для кардиологических операций, которые, как правило, ассоциированы с использованием систем экстракорпорального кровообращения [7]. Особое внимание также следует уделить тому факту, что системная гипоперфузия может приводить к формированию множественных инфарктов в области водораздельных зон. Согласно данным исследования A. Karasi et al., в котором изучался аутопсийный материал 356 пациентов, было установлено, что такие микроинфаркты ассоциированы со снижением когнитивных функций в доменах рабочей памяти и зрительно-пространственных функций [8]. Ряд клинических исследований показал, что другими возможными причинами развития ПОКД являются иммунная реакция [9–11] и воспалительная реакция мозговой ткани в ответ на опе-

ративное вмешательство [12], эндотелиальная дисфункция [13], церебральная гипоперфузия.

В экспериментах, проведенных на мышах, был определен специфический воспалительный цитокин S100A8, который, активируя толл-подобные рецепторы 4 типа, провоцирует миграцию мононуклеарных макрофагов из крови в область гиппокампа, что провоцирует развитие микроглиоза. Такое состояние тесно коррелирует с развитием нейровоспаления и ПОКД [14]. Развитие и степень выраженности ПОКД также коррелирует с уровнями сывороточного белка IL-6, TNF- α , S100b, нейрон-специфической енолазы (NSE) и малонового альдегида (MDA).

Риск развития ПОКД также тесно связан с возрастом: пациенты старшей возрастной группы сильнее подвержены риску развития данного состояния [15]. В литературе имеются данные о том, что тип анестезии может оказывать влияние на развитие ПОКД (пациенты, получавшие анестезию на основе пропофола имеют более высокий риск развития ПОКД по сравнению с получающими севофлуран или десфлуран) [16, 17], так же как и низкий уровень образования, повторные операции, наличие послеоперационных инфекционных и респираторных осложнений [18].

Когнитивные нарушения после хирургических вмешательств неблагоприятно сказываются на качестве жизни пациентов. Было показано, что ПОКД способствует увеличению длительности пребывания в стационаре, повышает стоимость послеоперационного лечения, увеличивает частоту смертности [19]. Так, J. Steinmetz [20] и T. Xu [21] показали, что ПОКД, выявленная и сохраняющаяся у пациентов в течение 3 мес. после операции, имеет связь с повышением смертности в 1,6 раз, а также может стать причиной повторной госпитализации и увеличивает риск инвалидизации.

В связи с тем, что ПОКД оказывает очевидное неблагоприятное воздействие на реабилитацию пациентов, длительность пребывания в стационаре, а также на исход оперативного вмешательства в целом, и, учитывая отсутствие единых критериев диагностики данного состояния, исследование клинических особенностей, течения ПОКД

и факторов, влияющих на ее развитие и тяжесть, представляется актуальным.

Цель исследования – оценить влияние операции, проведенной под наркозом у пациентов среднего возраста с болями в спине, на состояние когнитивных функций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе отделения нейрохирургии Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова). Критериями включения в исследование были средний возраст пациентов (45–59 лет согласно современной классификации ВОЗ), предстоящее оперативное вмешательство, проводимое под наркозом, не затрагивающее головной мозг, отсутствие церебральной неврологической патологии, согласно данным анамнеза, обследования и дополнительных методов исследования; согласие пациента на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были возраст пациентов менее 45 и больше 59 лет, наличие онкологического заболевания, тяжелые сопутствующие соматические заболевания, сопутствующие психические расстройства (в т.ч. большое депрессивное расстройство), прием антидепрессантов и антипсихотических средств по любым показаниям в течение предшествующих 3 мес., отказ пациента от участия в исследовании. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Был составлен протокол, который включал такие анамнестические данные, как пол, возраст, уровень образования (в годах), профессия, объем и количество операций, проводимых под общим наркозом, фармакологический анамнез, наличие вредных привычек.

В исследовании приняли участие 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин). Средний возраст пациентов составил $48,8 \pm 8,9$ лет (мужчины $48,75 \pm 8,88$ лет, женщины $48,75 \pm 8,6$ лет, p -value = 0,99), средний уровень образования $14,48 \pm 2,197$ лет (мужчины – $14,47 \pm 2,19$ лет, женщины – $14,48 \pm 2,21$ лет, p -value = 1). Пациенты были госпитализированы в отделение нейрохирургии со следующими диагнозами: спинальный стеноз, люмбалгия, поражение межпозвоночных дисков поясничного и др. отделов с радикулопатией. Все пациенты страдали впервые возникшим болевым синдромом, длительность которого составляла от нескольких недель до 1 мес. После проведения оперативного вмешательства у всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома. Для купирования болевого синдрома включенные в исследование пациенты в основном использовали нестероидные противовоспалительные препараты в пероральных формах, либо не использовали ничего.

Всем пациентам была выполнена операция под наркозом. В качестве премедикации использовались стандартные схемы, согласно рекомендациям американского

общества анестезиологов: атропин 0,1%, хлоропирамидин 1,0, диазепам (2,0/5,0/10,0 мг). Для индукции использовался фентанил (0,2 мг/70 кг массы тела), пропофол (2,0 мг/кг), суцинилхолин (0,5 мг/кг). Пациентам проводилась тотальная внутривенная анестезия на основе инфузии пропофола (4–12 мг/кг/ч).

Исследование когнитивных функций было выполнено до оперативного вмешательства (день 1-й) и на следующий день после оперативного вмешательства (день 2-й). Использовались количественные нейропсихологические шкалы: монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) [5], тест слежения, части А и В (trail making test, TMT) [19], тест на свободное припоминание с выборочными подсказками (Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [20]. Также каждому пациенту предлагалось пройти тест Спилбергера на выявление уровня личностной тревожности (ЛТ) и ситуативной тревожности (СТ) [21]. После проведения операции в протокол вносились соответствующие данные по наркозу: препараты, которые были использованы, дозировка, скорость развития эффекта, длительность и скорость выхода из наркоза. Данные по операции (объем кровопотери во время оперативного вмешательства, скорость восстановления функции самостоятельного дыхания, длительность нахождения в реанимации, объем выделяемой мочи, объем проведенной инфузии, операционные осложнения, время восстановления сознания, полнота восстановления сознания, наличие спутанности) вносились в протокол после выполненного оперативного вмешательства. Критериями установления диагноза ПОКД мы считали статистически значимое снижение баллов проведенных нейропсихологических тестов на следующий день после операции. Также проводился анализ когнитивных функций пациентов до и после выполненного оперативного вмешательства по клинической рейтинговой шкале деменции (clinical rating dementia scale, CDR).

Статистический анализ результатов проводился в приложении R Studio (Версия 1.1.383, © RStudio, Inc.). Категориальные переменные оценивались с помощью точного критерия Фишера, числовые переменные – с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверными считались значения $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты нейропсихологического обследования пациентов представлены в *табл. 1*.

До операции у 1 пациента состояние соответствовало деменции легкой степени (CDR = 1, MoCA = 18), у 9 пациентов были выявлены умеренные когнитивные нарушения (CDR = 0,5, MoCA = 22), и у 10 пациентов состояние соответствовало легким когнитивным нарушениям или возрастной норме (CDR = 0, MoCA > 26). После операции у 2 пациентов состояние соответствовало деменции легкой степени (CDR = 1, MoCA = 16, 18), у 11 пациентов были выявлены умеренные когнитивные нарушения (CDR = 0,5, MoCA ~ 22), и у 7 пациентов состояние соответствовало легким когнитивным нарушениям или воз-

Таблица 1. Результаты нейропсихологического исследования пациентов**Table 1.** Results of neuropsychological testing of patients

Результат Тест	День 1-й	День 2-й	p
MoCA	24,25 ± 2,86	24 ± 3,24	p = 0,61
TMT A	57,2 ± 20,51	51,35 ± 18,36	p = 0,17
TMT B	132,2 ± 48,29	138,8 ± 63,68	p = 0,62
Индекс подсказок	87 ± 9,0	83 ± 15	p = 0,0005*
Ситуативная Тревожность	41,35 ± 8,12 37,9 ± 7,8; p > 0,05	37,9 ± 7,8	p > 0,05
Личностная Тревожность	44,65 ± 7,4	41,1 ± 8,2	p = 0,001*

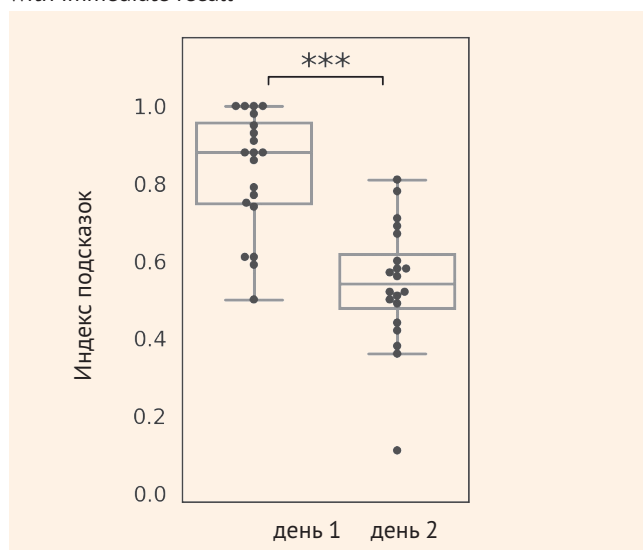
*статистически значимое различие

растной норме (CDR = 0, MoCA > 26). Таким образом, увеличение степени когнитивных нарушений, согласно данным CDR, было отмечено у 3 пациентов (15%). По результатам MoCA достоверных изменений выраженности когнитивных нарушений не было выявлено (среднеквадратичное отклонение составило 24,25 ± 2,86 в 1-й день и 24 ± 3,24 во 2-й день соответственно, p = 0,61).

Сравнительный анализ выраженности когнитивных нарушений у пациентов до и после операции показал, что выраженность снижения внимания, скорости психических процессов, качество исполнительных функций, праксиса, гнозиса и речи достоверно не различались. Так, по результатам trail making test A и B статистически значимые изменения не были выявлены: среднее значение для TMT A составило 57,2 ± 20,51 в первый день

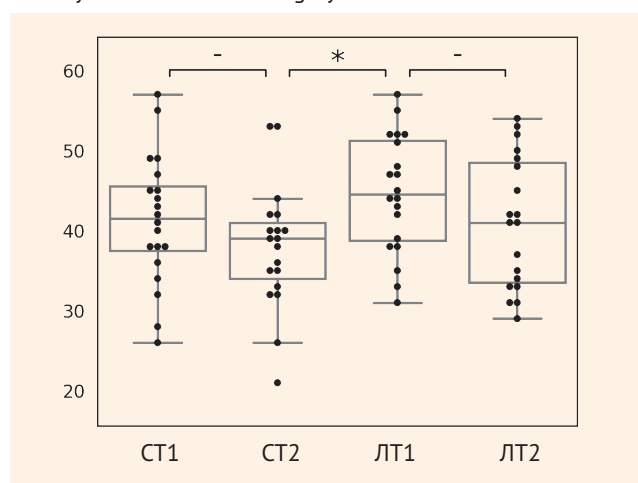
● **Рисунок 1.** Результаты теста на свободное припоминание с выборочными подсказками с непосредственным воспроизведением

● **Figure 1.** Results of free and cued selective reminding test with immediate recall



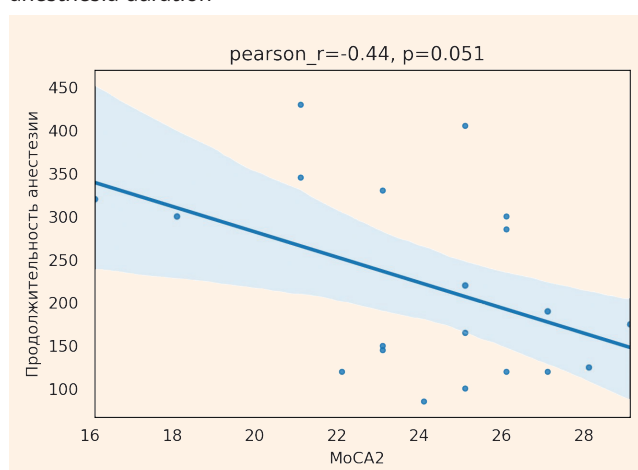
● **Рисунок 2.** Динамика уровня ситуативной и личностной тревожности до и после операции

● **Figure 2.** Dynamic changes in the level of state and trait anxiety before and after surgery



● **Рисунок 3.** Динамика общего балла шкалы MoCA в зависимости от времени анестезии

● **Figure 3.** Changes in total MoCA score depending on the anesthesia duration



и 51,35 ± 18,36 во второй, p = 0,17, а для TMT B 132,2 ± 48,29 в первый день и 138,8 ± 63,68 во второй, p = 0,62.

Сравнительный анализ выраженности нарушений памяти показал, что снижение индекса подсказок теста FCSRT достоверно чаще встречается после операции (1-й день = 87 ± 9,0; 2-й день = 83 ± 15; p = 0,0005). Результаты теста представлены на рис. 1.

Уровень личностной тревожности был достоверно ниже после операции по сравнению с таковым до операции (1-й день = 44,65 ± 7,4; 2-й день = 41,1 ± 8,2 (p = 0,001) (рис. 2). По результатам нейропсихологического исследования статистически значимого изменения уровня ситуативной тревожности зарегистрировано не было (СТ 1-й день = 41,35 ± 8,1; 2-й день = 37,9 ± 7,8; p > 0,05) (рис. 2).

Проведенный дисперсионный анализ взаимосвязи когнитивных нарушений, пола, возраста, уровня образования пациентов, длительности болевого синдрома, интраоперационных показателей, типа анестезии, предшествующей выраженности когнитивных расстройств

(ANOVA) показал, что пол, возраст, количество лет образования, разновидность оперативного вмешательства, тип наркоза, длительность болевого синдрома не оказывают влияние на выраженность послеоперационных когнитивных нарушений. Длительность анестезии статистически была достоверно взаимосвязана с выраженностью послеоперационных когнитивных нарушений: так, общий балл шкалы МоСА достоверно отрицательно коррелировал с длительностью анестезии (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,44$; $p = 0,050$) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов среднего возраста, перенесших операцию по поводу болей в спине, ПОКД отмечена в 15% случаев. Эти данные несколько меньше, чем таковые в других публикациях. Так, в исследовании J. Kim et al. [22] было обследовано 87 пациентов старше 65 лет. По результатам данного исследования ПОКД была установлена у 23% пациентов. T.G. Monk et al. [5] в своем исследовании на 1064 пациентах показали, что ПОКД развивается у 30,4% пациентов среднего возраста и у 41,1% пациентов пожилого возраста. Наиболее вероятно, наши результаты являются следствием того, что в исследование были включены только пациенты среднего возраста, без выраженной соматической сопутствующей патологии с небольшой продолжительностью болевого синдрома, без депрессии. Следует отметить также, что критерии ПОКД довольно противоречивы: некоторые исследователи оценивают развитие ПОКД по достоверному снижению общего балла комплексных нейропсихологических тестов, некоторые – по развитию или нарастанию выраженности какого-то когнитивного симптома (наиболее часто оценивают снижение беглости психических процессов и снижение уровня внимания). Проведенное нами исследование показало, что такой подход может быть довольно ненадежным. Так, может отмечаться снижение одной когнитивной функции без ухудшения общего когнитивного статуса пациента, либо может отмечаться нарастание выраженности когнитивных нарушений (оценка по рейтинговым шкалам) без достоверной динамики общего балла комплексных скрининговых шкал. Мы считаем, что использование скрининговых шкал, в частности, клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR) более оправдано и делает диагностику ПОКД точной.

Согласно результатам систематического обзора [23], посвященного ПОКД были выделены следующие факторы риска ПОКД:

1. Факторы, связанные непосредственно с пациентом (старший возраст, низкий уровень образования, поражение сосудов головного мозга, инсулинорезистентность, генетические факторы, сопутствующая депрессия).

2. Факторы, связанные непосредственно с хирургическим вмешательством (обширный объем оперативного вмешательства, интраоперационные осложнения, длительность экстракорпорального кровообращения).

3. Факторы, связанные непосредственно с анестезией (длительность).

Эти данные не вполне согласуются с результатами нашего исследования. Так, нами не было отмечено влияния возраста, уровня образования, а также сопутствующей патологии на частоту и тяжесть ПОКД. Наиболее вероятно, что это различие является следствием специфического дизайна нашего исследования. Так, в исследование были включены пациенты только среднего возраста без выраженной сопутствующей патологии. Уровень образования у включенных в исследование пациентов также достоверно не различался. Следует отметить малый объем выборки, что, возможно, оказало влияние на полученные нами результаты. Особенности выборки можно объяснить и отсутствием различий в зависимости от параметров хирургического вмешательства: объем оперативного вмешательства у пациентов был примерно одинаковым, интраоперационных осложнений не было зарегистрировано. Ни у одного пациента в процессе операции не возникло необходимости использовать экстракорпоральное кровообращение.

В отношении влияния длительности анестезии на выраженность когнитивных расстройств нами были получены результаты, соответствующие таковым у K. Czyż-Szyphenbejl et al. [23], что заставляет нас предположить, что, действительно, этот фактор является независимым и оказывающим влияние, в т.ч. у пациентов с короткой продолжительностью оперативного вмешательства и без выраженной кровопотери.

Согласно результатам проведенных исследований, тип наркоза может оказывать влияние на развитие и выраженность послеоперационных когнитивных нарушений. Так, согласно исследованиям, проведенным S.F. Royse et al. [16, 17], анестезия на основе пропофола связана с большим риском развития ПОКД, в сравнении с анестезией на основе севофлурана или десфлурана. Следует отметить, что в нашем исследовании все пациенты получали этот тип наркоза, при этом была выявлена независимая взаимосвязь выраженности послеоперационных когнитивных расстройств и длительности анестезии, что в большей степени согласуется с результатами K. Czyż-Szyphenbejl et al. [23].

Стоит отметить, что пропофол положительно влияет на фосфорилирование тау-протеина, в т.ч. в гиппокампальной области [24] и, следовательно, анестезия на фоне пропофола, предположительно, может оказывать влияние на дальнейшее развитие текущей болезни Альцгеймера (БА) с нарастанием выраженности или развитием после операции типичных для данного заболевания первичных гиппокампальных модально-неспецифических мнемических расстройств. В этой связи особенно интересными нам представляются результаты данного исследования, касающиеся оценки показателей памяти: после выполненного оперативного вмешательства у включенных в исследование пациентов было отмечено достоверное снижение индекса подсказок ($p = 0,0005$) при проведении теста на свободное припоминание с выборочными подсказками с непосредственным воспроизведением

у пациентов после выполненного оперативного вмешательства. Похожие результаты были получены и другими исследователями, однако, стоит отметить, что о природе гиппокампальных нарушений памяти при ПОКД однозначного мнения нет. В экспериментальном исследовании, проведенном M. Cibelli et al. [25], установлено, что воспаление играет ключевую роль в патогенезе ПОКД: воспаление гиппокампа возникает после хирургического вмешательства, что демонстрируется локальным увеличением транскрипции и экспрессии IL-1b, а также реактивным микроглиозом. Следует учитывать, что в нашем исследовании не был проведен анализ воспалительных маркеров и их динамики после операции, таким образом, наше исследование не дает достаточных оснований для подтверждения или опровержения этой гипотезы.

Использованный нами тест на свободное припоминание с выборочными подсказками (Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) – наиболее верный, с нашей точки зрения, выбор, поскольку выполнение данного теста не зависит от расы и уровня образования [20], что позволяет использовать его в любой популяции пациентов, в т.ч. в группах, гетерогенных по уровню образования. Полученные нами результаты в целом согласуются с данными I. Rundshagen et al, согласно которым наиболее частыми проявлениями ПОКД являются нарушение памяти и интеллектуальных функций [26].

Следует привести также результаты мета-анализа 23 исследований с участием 412 253 пациентов, выполненного J.J. Lee et al. [27], согласно которым у пациентов с БА выявлена сильная достоверная взаимосвязь общей анестезии и риска развития болезни, вне зависимости от типа выполненной операции, типа наркоза, необходимости использовать экстракорпоральное кровообращение, степенью кровопотери и т.д. Несмотря на то, что в ряде случаев практически невозможно отличить влияние особенностей протекания самой операции и наличия/отсутствия общей анестезии на риск развития БА, анализ, проведенный J.J. Lee et al., с высокой степенью вероятности свидетельствует о том, что общая анестезия действительно может являться самостоятельным независимым фактором риска развития данного заболевания. В этой связи, а также учитывая полученные нами результаты, мы полагаем, что тест FCSRT, выполненный пациентам до операции и в раннем послеоперационном исследовании, может быть полезным не только для выявления ПОКД, но и для определения пациентов с возможным потенциальным риском развития БА, нуждающихся в дальнейшем дополнительном наблюдении и выполнении дополнительных исследований.

Полученные нами результаты в некоторой степени расходятся с данными, приведенными другими исследователями. Так, R. Kline [28], J. Scott [29] и A.G. Polunina [30] на основании выполненных ими исследований сделали вывод, что наиболее важна для установления ПОКД оценка выраженности и динамики нарушений внимания, скорости психических процессов, качества исполнительных функций. Для наиболее точной оценки этих когни-

тивных нарушений предлагалось использовать тест ТМТ. В нашем исследовании не было получено достоверной динамики скорости психических процессов, уровня внимания, а также лобных функций у пациентов после оперативного вмешательства. Согласно нашим результатам, статистически значимой разницы при выполнении ТМТ А и В не наблюдалось. Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует, что наиболее важной является оценка наличия и выраженности гиппокампальных нарушений памяти. Безусловно, учитывая небольшое число включенных в исследование пациентов, это предположение нуждается в подтверждении при проведении дальнейших исследований.

Поскольку ПОКД наиболее часто представлена малыми нейрокогнитивными нарушениями, в большинстве случаев для диагностики данного состояния используют МоСА тест: данная комплексная нейропсихологическая шкала в большей степени соответствует оценке когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции. Так, в исследованиях H. Xu et al. [31], и Y.L. Chi et al. [32], посвященных ПОКД после использования анестезии на основе дексметомидина и пропофола соответственно, постановка диагноза ПОКД производилась в т.ч. с использованием МоСА и демонстрировала статистически значимую разницу в плане снижения общего балла на следующий день после операции. По результатам нашего исследования статистически значимой разницы между МоСА в день до ($24,25 \pm 2,86$) и день после ($24,0 \pm 3,24$) операции не наблюдалось ($p = 0,61$). Таким образом, МоСА – метод исследования, не всегда достаточный для точного установления диагноза.

Нейропсихологическое тестирование, направленное на выявление уровня личностной тревожности, имело статистически значимое снижение на следующий день после операции, что, вероятно, связано с разрешением психотравмирующей ситуации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что наиболее точным методом выявления ПОКД является клиническая рейтинговая шкала деменции в сочетании с тестом свободного припоминания слов с выборочными подсказками, в то время как МоСА тест может быть дополнительным, но не основным методом исследования ПОКД.

В заключение следует отметить, что выполненное нами исследование имеет определенные недостатки: отсутствие подробного анализа болевого синдрома, отсутствие пациентов с хроническим болевым синдромом, отсутствие контрольной группы пациентов, малая выборка пациентов. Таким образом, полученные результаты нуждаются в дополнительном подтверждении (или опровержении) при проведении последующих клинических исследований с расширенными выборками и введением контрольной группы.



Поступила / Received 01.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2021
Принята в печать / Accepted 26.10.2021

Список литературы / References

- Zarbo C., Brivio M., Brugnera A., Malandrino C., Trezzi G., Rabboni M. et al. Postoperative cognitive decline (POCD) after gynaecologic surgery: current opinions and future applications. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(3):551–554. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4630-3>.
- Pan C.-W., Wang X., Ma Q., Sun H.-P., Xu Y., Wang P. Cognitive dysfunction and health-related quality of life among older Chinese. *Sci Rep*. 2015;5:17301. <https://doi.org/10.1038/srep17301>.
- Berger M., Nadler J.W., Browndyke J., Terrando N., Ponnusamy V., Cohen H.J. et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):517–550. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.05.008>.
- Price C.C., Garvan C.W., Monk T.G. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):8–17. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296072.02527.18>.
- Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W., Dede D.E., van der Aa M.T., Heilman K.M., Gravenstein J.S. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1): 18–30. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e>.
- Evered L., Scott D.A., Silbert B., Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*. 2011;112(5):1179–1185. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318215217e>.
- Harten van A. E., Scheeren T.W., Absalom A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anesthesia. *Anesthesia*. 2012;67(3): 280–293. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x>.
- Kapasi A., Leurgans S.E., James B.D., Boule P.A., Arvanitakis Z., Naget S. et al. Watershed microinfarct pathology and cognition in older persons. *Neurobiol Aging*. 2018;70:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.027>.
- Xu J.-H., Zhang T.-Z., Peng X.-F., Jin C.-J., Zhou J., Zhang Y.-N. Effects of sevoflurane before cardiopulmonary bypass on cerebral oxygen balance and early postoperative cognitive dysfunction. *Neurol Sci*. 2013;34(12):2123–2129. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1347-3>.
- Ji M.-H., Yuan H.-M., Zhang G.-F., Xiao-Min Li, Dong L., Li W.-Y. et al. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery. *J Anesth*. 2013;27(2):236–242. <https://doi.org/10.1007/s00540-012-1506-3>.
- Lili X., Zhiyong H., Jianjun S. A preliminary study of the effects of ulinastatin on early postoperative cognition function in patients undergoing abdominal surgery. *Neurosci Lett*. 2013;541:15–19. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.02.008>.
- Tang Y., Ouyang W. [Inflammation-relevant mechanisms for postoperative cognitive dysfunction and the preventive strategy]. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017;42(11):1321–1326. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2017.11.013>.
- Riedel B., Browne K., Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anesthesiol*. 2014;27(1):89–97. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000032>.
- Lu S.-M., Yu C.-J., Liu Y.-H., Dong H.-Q., Zhang X., Zhang S.-S. et al. S100A8 contributes to postoperative cognitive dysfunction in mice undergoing tibial fracture surgery by activating the TLR4/MyD88 pathway. *Brain Behav Immun*. 2015;44:221–234. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.10.011>.
- Li J., Wei P., Zheng Q., Zhou J., Li J. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery. *Med Sci Monit*. 2015;21:1402–1407. <https://doi.org/10.12659/MSM.894384>.
- Schoen J., Husemann L., Tiemeyer C., Lueloh A., Sedemund-Adib B., Berger K.-U. et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Brit J Anesthesia*. 2011;106(6):840–850. <https://doi.org/10.1093/bja/aer091>.
- Royce C.F., Andrews D.T., Newman S.N., Stygall J., Williams Z., Pang J., Royce A.G. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesia*. 2011;66(6):455–464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06704.x>.
- Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9106):857–861. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07382-0).
- Turnbull I.R., Wlzonek J.J., Osborne D., Hotchkiss R.S., Coopersmith C.M., Buchman T.G. Effects of age on mortality and antibiotic efficacy in cecal ligation and puncture. *Shock*. 2003;19(4):310–313. <https://doi.org/10.1097/00024382-200304000-00003>.
- Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lohse N., Rasmussen L.S. long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110(3):548–555. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318195b569>.
- Xu T., Bo L., Wang J., Zhao Z., Xu Z., Deng X., Zhu W. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:204. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-204>.
- Kim J., Shim J. K., Song J.W., Kim E.K., Kwak Y.L. Postoperative Cognitive Dysfunction and the Change of Regional Cerebral Oxygen Saturation in Elderly Patients Undergoing Spinal Surgery. *Anesth Analg*. 2016;123(2):436–444. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001352>.
- Czyż-Szyphenbeil K., Mędrzycka-Dąbrowska W., Kwiecień-Jaguś K., Lewandowska K. The Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) – Systematic Review. *Psychiatr Pol*. 2019;53(1):145–160. <https://doi.org/10.12740/PP/90648>.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Cibelli M., Fidalgo A.R., Terrando N., Ma D., Monaco C.L., Feldmann M. et al. Role of Interleukin-1 β in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Ann Neurol*. 2010;68(3):360–368. <https://doi.org/10.1002/ana.22082>.
- Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(8):119–125. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>.
- Lee J.J., Choi G.J., Kang H., Baek C.W., Jung Y.H., Shin H.Y. et al. Relationship between Surgery under General Anesthesia and the Development of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3234013. <https://doi.org/10.1155/2020/3234013>.
- Kline R., Wong E., Haile M., Didehvar S., Farber S., Sacks A. et al. Perioperative Inflammatory Cytokines in Plasma of the Elderly Correlate in Prospective Study with Postoperative Changes in Cognitive Test Scores. *Int J Anesthesiol Res*. 2016;4(8):313–321. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317003>.
- Scott J.E., Mathias J.L., Kneebone A.C., Krishnan J. Postoperative cognitive dysfunction and its relationship to cognitive reserve in elderly total joint replacement patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017;39(5):459–472. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1233940>.
- Polunina A.G., Golukhova E.Z., Guekht A.B., Leferova N.P., Bokeria L.A. Cognitive Dysfunction after On-Pump Operations: Neuropsychological Characteristics and Optimal Core Battery of Tests. *Stroke Res Treat*. 2014;2014:302824. <https://doi.org/10.1155/2014/302824>.
- Xu H., Fu G., Wu G. Effect of dexmedetomidine-induced anesthesia on the postoperative cognitive function of elder patients after laparoscopic ovarian cystectomy. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(8):1771–1775. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.11.010>.
- Chi Y.-L., Li Z.-S., Lin C.-S., Wang Q., Zhou Y.-K. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(6):1346–1354. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387891>.

Информация об авторах:

Бордовский Сергей Петрович, 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; <https://orcid.org/0000-0002-6928-2355>; sbordoche@gmail.com

Крупенин Павел Михайлович, 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; <https://orcid.org/0000-0001-5203-4497>; krupeninpavel@gmail.com

Розен Андрей Игоревич, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии, Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; rozen_a_i@staff.sechenov.ru

Евзиков Григорий Юльевич, д.м.н., профессор 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; <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>; evzikov_g_yu@staff.sechenov.ru

Киричук Яна Владиславовна, врач-психиатр, Центр ментального здоровья «Эмпатия»; 143965, Россия, Реутов, Юбилейный пр., д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-7891-7263>; yanakirichuk@yandex.ru

Фанталис Давид, 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; 143965, Россия, Реутов, Юбилейный пр., д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-9193-1219>; doctor.fant@gmail.com

Преображенская Ирина Сергеевна, д.м.н., профессор 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; <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>; irinasp2@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey P. Bordovsky, Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6928-2355>; sbordoche@gmail.com

Pavel M. Krupenin, Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5203-4497>; krupeninpavel@gmail.com

Andrey I. Rozen, Neurosurgeon of the Department of Neurosurgery, Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; rozen_a_i@staff.sechenov.ru

Grigoriy Yu. Evzikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>; evzikov_g_yu@staff.sechenov.ru

Yana V. Kirichuk, Psychiatrist, Mental Health Center "Empatiya"; 8, Yubileiny Ave, Reutov, 143965, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7891-7263>; yanakirichuk@yandex.ru

David Fantalis, Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9193-1219>; doctor.fant@gmail.com

Irina S. Preobrazhenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>; irinasp2@yandex.ru

Лечение недементных сосудистых когнитивных расстройств

М.С. Новикова, <https://orcid.org/0000-0001-8382-6366>, nov5656@yandex.ru

В.В. Захаров✉, <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>, zakharovenator@gmail.com

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

Резюме

В настоящее время когнитивные нарушения являются определяющим фактором снижения адаптации у лиц пожилого возраста. Поражение сосудов головного мозга – одна из самых распространенных причин развития когнитивного дефицита. Пациенты с выраженными когнитивными нарушениями малокурабельны, нуждаются в посторонней помощи, имеют существенные ограничения в повседневной деятельности. В большинстве случаев этой стадии предшествует период легких и умеренных когнитивных нарушений. Как правило, легкие и умеренные когнитивные нарушения часто остаются недиагностированными, так как длительно не вызывают ограничений в повседневной деятельности и выявляются только благодаря высокоспецифичным нейропсихологическим тестам. Но именно своевременная диагностика и лечение недементных когнитивных нарушений позволяют добиться длительной ремиссии заболевания, отсрочить наступление выраженного когнитивного дефицита. Среди методов коррекции выделяют нелекарственные методики и фармакологическую терапию. Немаловажным является воздействие на факторы сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение, злоупотребление алкоголем и пр. Планирование питания, дозированные физические нагрузки и когнитивный тренинг являются наиболее распространенными нефармакологическими стратегиями коррекции когнитивных нарушений. Фармакологическое лечение включает антихолинэстеразные и нейрометаболические лекарственные средства, а также препараты, направленные на коррекцию факторов риска. Все большее число исследователей сходит во мнении, что предпочтительной является комплексная терапия, включающая модификацию образа жизни и применение фармакотерапии. В статье обсуждаются наиболее часто применяемые методы лечения недементных когнитивных нарушений, представлены результаты крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных данной проблеме, приведен собственный опыт как исключительно нелекарственного воздействия на пациентов, так и применения комплексного лечения с использованием нейрометаболического препарата.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, нелекарственные методы лечения, умеренные когнитивные нарушения, патогенетическая терапия

Для цитирования: Новикова М.С., Захаров В.В. Лечение недементных сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет.* 2021;(19):57–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-57-65>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of non-demented vascular cognitive disorders

Maria S. Novikova, <https://orcid.org/0000-0001-8382-6366>, nov5656@yandex.ru

Vladimir V. Zakharov✉, <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>, zakharovenator@gmail.com

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

Abstract

Currently, cognitive impairment is a determining factor in the decline in adaptation in the elderly. Damage to the cerebral vessels is one of the most common causes of the development of cognitive deficits. Patients with severe cognitive impairments are not easily treatable, require outside help, and have significant limitations in daily activities. In most cases, this stage is preceded by a period of mild cognitive impairment. As a rule, mild cognitive impairments often remain undiagnosed, since they do not cause restrictions in daily activities for a long time and are detected only thanks to highly specific neuropsychological tests. But it is precisely the timely diagnosis and treatment of cognitive impairment without dementia, that make it possible to achieve long-term remission of the disease, to delay the onset of pronounced cognitive deficit. Among the correction methods, non-drug methods and pharmacological therapy are distinguished. Of no small importance is the impact on vascular risk factors such as arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, alcohol abuse, etc. Nutrition planning, dosed exercise and cognitive training are the most common non-pharmacological strategies for correcting cognitive impairment. Pharmacological treatment includes anticholinesterase and neurometabolic drugs, as well as drugs aimed at correcting risk factors. A growing number of researchers agree that complex therapy, including lifestyle modification and the use of pharmacotherapy, is preferable. The article discusses the most commonly used methods of treating non-demented cognitive impairments, presents the results of

large randomized clinical trials devoted to this problem, presents our own experience of both exclusively non-drug effects on patients and the use of complex treatment using a neurometabolic drug.

Keywords: vascular cognitive impairment, non-drug treatments, mild cognitive impairment, pathogenetic therapy

For citation: Novikova M.S., Zakharov V.V. Treatment of non-demented vascular cognitive disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-57-65>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания занимают второе место в списке причин когнитивных нарушений (КН) после болезни Альцгеймера [1]. По эпидемиологическим данным не менее 10% деменций в пожилом возрасте имеют сосудистую этиологию, еще 10–15% деменций обусловлены сочетанием БА и сосудистого поражения головного мозга. Среди пациентов с недементными КН распространенность цереброваскулярных заболеваний может быть еще более велика. Так, по данным первой российской «Клиники памяти», созданной под руководством академика Н.Н. Яхно в 2003 г. в Сеченовском Университете, именно сосудистое поражение головного мозга ответственно за большинство случаев легких и умеренных КН в нашей стране [2].

Проблема лечения сосудистых КН пока очень далека от своего эффективного решения. Однако не вызывает сомнений необходимость тщательного обследования пациента для выявления и коррекции всех имеющихся факторов сосудистого риска. Так, многочисленные международные исследования свидетельствуют, что адекватная антигипертензивная терапия достоверно снижает риск развития выраженных нейрокогнитивных нарушений [3–5]. Менее убедительны данные о влиянии на когнитивные функции мер по контролю липидного обмена и антиромбоцитарной терапии [6, 7]. Тем не менее при соответствующих показаниях эти виды лечения, безусловно, рекомендованы пациентам с сосудистыми КН любой степени тяжести.

Рандомизированные клинические исследования фармакотерапии сосудистых КН немногочисленны и в основном выполнены у пациентов с сосудистой деменцией. При этом показан положительный эффект ацетилхолинэргических лекарственных средств и мемантина в отношении когнитивных функций, но не в отношении общего клинического статуса пациентов (шкала общего клинического впечатления – Clinical Global Impression Scale). Вероятно, такая диссоциация обусловлена методологическими трудностями вычленения вклада собственно когнитивных расстройств в общую дезадаптацию пациентов с тяжелым сосудистым поражением головного мозга, ведь у большинства из них наряду с когнитивными выявляются двигательные, тазовые и иные неврологические нарушения. На сегодняшний день по-прежнему не разработан общепринятый протокол оценки эффективности лечения недементных КН, поэтому число достоверных работ в этой области невелико.

В последние годы особое внимание уделяется изучению эффективности немедикаментозных методов профилактики прогрессирования КН. Предполагается, что на стадии субъективных, легких или умеренных КН модификация образа жизни, включая планирование питания, увеличение физической и умственной активности, улучшает мнестико-интеллектуальные функции и снижает риск прогрессирования КН. С нашей точки зрения, немедикаментозные методики могут быть наиболее эффективны при сосудистой этиологии недементных КН после достижения надлежащего контроля всех имеющихся факторов сосудистого риска. Также представляется очень перспективным совместное использование апробированных немедикаментозных методик и традиционной для отечественной неврологической практики нейропротективной терапии.

ПЛАНИРОВАНИЕ ПИТАНИЯ

Изменение рациона может оказывать влияние на когнитивные функции по нескольким механизмам. Во-первых, снижение общей калорийности рациона способствует нормализации массы тела у лиц с ожирением, которое, как известно, является одним из значимых факторов сосудистого риска. Во-вторых, обогащенный естественными антиоксидантами рацион обладает нейропротективным потенциалом за счет дезактивации процессов перекисного окисления липидов. С другой стороны, повышенное содержание полинасыщенных жирных кислот в рационе ведет к усилению эндотелиальной дисфункции, митохондриальному β -окислению свободных жирных кислот, что в итоге приводит к увеличению оксидативного стресса [8, 9]. Кроме того, имеются данные о связи микробиоты кишечника с риском и (или) темпом нейродегенеративных процессов в головном мозге [10–12].

Масштабные клинические исследования посвящены влиянию средиземноморской диеты на мнестико-интеллектуальные функции у пациентов с легкими или умеренными КН. Так, в рамках крупного проекта PREDIMED-NAVARRA оценивалась эффективность двух модификаций средиземноморской диеты: с повышенным содержанием орехов и оливкового масла. Контрольную группу составили пациенты, приверженные обычной гиполипидемической диете. Через 6,5 лет наблюдения результаты краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и теста рисования часов были достоверно выше у приверженцев средиземноморской диеты, причем самые высокие результаты были ассоци-

● **Таблица 1.** Типы диет для улучшения когнитивных функций
 ● **Table 1.** Types of Diets

Диета	Основные принципы
Средиземноморская диета	Диета с преимущественным употреблением цельнозерновых продуктов, овощей, фруктов. Ограничение животных жиров в пользу растительных
DASH-диета	Диета с низким содержанием соли, животных жиров, сахара, фастфуда, преимущественное употребление растительных и нежирных молочных продуктов
MIND-диета	Диета, ограничивающая сахар, соль, животные жиры, полуфабрикаты, молочные продукты с высоким содержанием жира. Повышенное потребление растительных цельнозерновых продуктов
AHEI-2010	Каждому продукту присваивается свой индекс полезности. Пациенты стараются употреблять более полезные продукты
Кетогенная диета	Низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков
Полувегетарианская диета	Преимущественное употребление растительной пищи, сокращение продуктов животного происхождения, но не полный отказ от них

ированы с модификацией данной диеты с повышенным содержанием оливкового масла [13].

В последнее время растет интерес к кетогенной диете, которая рядом автором рассматривается в качестве оптимального рациона для профилактики КН. Кетогенная диета характеризуется высоким содержанием жиров и низким – углеводов. В результате ограничения глюкозы образуются кетоновые тела, что оказывает нейропротекторное воздействие на клетки мозга. Продукция кетоновых тел активизирует синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях и снижает экспрессию медиаторов воспаления и апоптоза [14]. Однако широких проспективных клинических исследований эффективности кетогенной диеты у пациентов с недементными КН пока не проводилось.

Большой интерес вызывает эффективность так называемой MIND-диеты (Mediterranean-DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Intervention for Neurodegenerative Delay), разработанной на основе сочетания основных принципов средиземноморской (Mediterranean) и антигипертензивной (DASH) диет. Влияние приверженности диеты MIND на когнитивные функции оценивалось в проспективном когортном исследовании у 16 058 женщин в возрасте 70 лет и старше. Результаты шестилетнего наблюдения свидетельствовали о достоверном улучшении показателей слухоречевой памяти на фоне данного плана питания [15].

В исследовании Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) проводилось сравнение 5 моделей питания: средиземноморской, DASH-, MIND-диеты, альтернативного индекса здорового питания (Alternate Healthy Eating Index – AHEI-2010) и полувегетарианской диеты (ПВД). Улучшение когнитивных функций отметили у приверженцев MIND-диеты и рациона AHEI-2010 (табл. 1) [16].

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Физическая активность имеет значительный нейропротективный потенциал за счет благоприятного эффекта на сердечно-сосудистое здоровье и прямой активации синтеза нейротрофических факторов, управляющих церебральной нейропластичностью и нейрорепарацией.

На сегодняшний день эффективность физической активности в отношении коррекции КН различной этиологии имеет множество подтверждений. Так, в исследовании T. Liu-Ambrose et al. (2016) изучалось влияние аэробной физической активности на мнестико-интеллектуальные функции у пациентов с легкими или умеренными КН сосудистой этиологии. 70 пациентов выполняли аэробные физические упражнения 3 раза в неделю в течение полугода. Нейропсихологические показатели данных пациентов сравнивались с контрольной группой, которая получала лишь общие рекомендации по образу жизни. К концу срока наблюдения выраженность КН по шкале ADAS-Cog в группе исследования была достоверно меньше [17].

Влияние аэробных упражнений на когнитивные функции и церебральный кровоток изучалось в работе T. Tomoto et al. у 70 пациентов с амнестическим типом синдрома умеренных КН. Пациенты были разделены на две группы: одна выполняла программу аэробных упражнений, другая – упражнения на растягивание. Период наблюдения составил 12 мес. Сравнивались результаты нейропсихологических тестов на внимание и управляющую функцию. Состояние церебрального кровотока определялось с помощью дуплексной ультрасонографии, при этом анализировались показатели скорости кровотока и индекс жесткости сосудистой стенки. В результате было установлено, что аэробные физические нагрузки способствуют снижению жестко-

сти сосудистой стенки и увеличению скорости церебрального кровотока. Динамика нейропсихологических показателей в сравниваемых группах была сопоставимой [18].

КОГНИТИВНЫЙ ТРЕНИНГ

Широкое распространение в лечении КН получил когнитивный тренинг – система упражнений, направленная на повышение когнитивных способностей. Выделяют компенсаторный и восстановительный когнитивные тренинги. Первый имеет целью преодолеть существующий дефект за счет сохранных функций. Во втором случае предпринимаются попытки максимально использовать или развить оставшиеся возможности пострадавшей когнитивной функции [19].

В основе положительного влияния когнитивного тренинга лежит феномен нейропластичности – способности головного мозга изменяться при воздействии различных экзогенных или эндогенных факторов. Нейрофизиологическим базисом нейропластичности являются усиление процессов синапто- и нейрогенеза, активация апоптоза неактивных нейронов, изменение процессов синаптической передачи и другие молекулярные процессы на клеточном уровне [20].

Эффективность когнитивных тренировок у пациентов с легкими или умеренными КН сосудистой природы рассматривалась в рандомизированном клиническом исследовании Cog-VACCINE, проведенном в Китае. 60 пациентов были разделены на две группы: группу исследования, которая выполняла компьютерные когнитивные упражнения по 30 мин 5 дней в неделю в течение 7 нед., и контрольную. Всем пациентам проводились нейропсихологические тесты, включая Монреальскую когнитивную шкалу (MoCA) и тесты прокладывания маршрута А и В, а также функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ). При финальном тестировании в группе исследования были выявлены достоверное увеличение балла по шкале MoCA и повышение функциональной активности левой дорсолатеральной префронтальной и медиальной префронтальной коры по сравнению с контрольной группой [21].

Отечественными учеными также проанализирована возможность внедрения компьютеризированного когнитивного тренинга в лечение больных с сосудистыми КН. В работе С.В. Прокопенко и др. сравнивалось влияние нейропсихологической программы реабилитации и развлекательных компьютерных игр у пациентов после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения. Проводились занятия по 30–40 мин ежедневно в течение 10 дней. В результате в обеих группах наблюдалась положительная динамика когнитивных функций по КШОПС, шкале MoCA и батарее лобных тестов (Frontal Assessment Battery), достоверно более выраженная по сравнению с контрольной группой [22].

В работе Y. Liu et al. сравнивалась эффективность когнитивного тренинга и его сочетания с транскраниальной магнитной стимуляцией (ТКМС). Две группы пациентов получали когнитивный тренинг, при этом в группе исследования дополнительно применялась ТКМС. В результате у группы исследования было преимущество по всем проведенным нейропсихологическим тестам: Висконсинскому тесту сортировки карточек, тесту Струпа, шкале MoCA, КШОПС, тесту «Символы и цифры» [23].

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ

Наиболее перспективным для профилактики прогрессирования недементных КН представляется сочетанное применение немедикаментозных методик, т.е. планирования питания, физической и интеллектуальной активности. В систематическом обзоре W. Guo et al. (2020) было проанализировано 21 исследование по одновременному использованию моторного и когнитивного тренингов. Показано, что эффективность данной комбинации достоверно выше по сравнению с изолированным применением этих методик. Клиническая эффективность немедикаментозных методов профилактики прогрессирования КН, по данным цитируемых авторов, также прямо зависит от продолжительности занятий [24].

После инсульта КН различной степени выраженности развиваются у подавляющего большинства пациентов [25]. Поэтому в ряде работ обсуждается целесообразность максимально раннего начала когнитивной реабилитации в комбинации с двигательной реабилитацией после перенесенного инсульта. В исследовании T.T. Yeh et al. (2019) часть пациентов после перенесенного инсульта (n = 15) проходила специально разработанную программу когнитивного тренинга в сочетании с аэробными физическими упражнениями, в то время как другие пациенты (n = 15) выполняли анаэробные физические упражнения и занимались неструктурированными видами интеллектуальной деятельности. В результате в первой группе наблюдались более хорошие результаты по шкале MoCA и тесту Векслера, в то время как показатели качества жизни существенно не различались [26].

Эффективность комплексного использования немедикаментозных методик в сочетании с надлежащим контролем факторов сосудистого риска была продемонстрирована в масштабном исследовании FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability). 1260 пациентов 60–77 лет с высоким риском развития деменции, который оценивался по специальной шкале (Cardiovascular risk factors, Aging and Incidence of DEmentia (CAIDE) – кардиоваскулярные факторы риска развития деменции), были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали когнитивно-моторный тренинг 2–4 раза в неделю. Им также проводились коррекция рациона и контроль факторов сосудистого риска. Пациентам

● **Таблица 2.** Динамика показателей нейропсихологического тестирования
 ● **Table 2.** Dynamics of indicators of neuropsychological testing

Показатель	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
MoCA	22,5 ± 2,4	21,7 ± 2,4	23,7 ± 2,8	21,3 ± 2,4*	22,6 ± 2,9	20,7 ± 2,8*	21,9 ± 2,7	20,6 ± 2,5
TMT A	56,9 ± 20,1	68,3 ± 27,6	49,3 ± 21,7	69,5 ± 26,9*	59,3 ± 29,2	69,5 ± 26,9	62,0 ± 30,0	74,5 ± 30,0
TMT B	116,8 ± 47,8	119,3 ± 57,3	93,5 ± 36,3	118,9 ± 56*	115,5 ± 50,2	132,5 ± 66,3	129,4 ± 56,7	136,0 ± 63,9
DSST	26,6 ± 9,0	23,3 ± 8,4	28,8 ± 9,0	23,3 ± 8,5*	25,7 ± 8,4	29,9 ± 9,0	24,8 ± 8,0	22,6 ± 9,1
Категориальные ассоциации	14,9 ± 4,1	13,3 ± 3,7	16,5 ± 4,6	13,7 ± 3,7*	16,0 ± 4,7	13,6 ± 3,8	14,4 ± 4,2	12,6 ± 3,4
Литеральные ассоциации	10,0 ± 1,7	10,8 ± 2,1	11,6 ± 1,9	10,6 ± 1,4*	11,0 ± 1,8	10,0 ± 1,6*	9,8 ± 2,0	10,2 ± 1,4

Примечание. DSST (Digit symbol substitution test) – тест символично-цифрового кодирования, TMT (Trail Making Test, Parts A & B) – тест прокладывания маршрута А и В.

* При сравнении показателей $p < 0,05$.

второй группы предлагались лишь общие рекомендации по ведению здорового образа жизни. После двух лет наблюдения первая группа показала достоверно более хорошие результаты в тестах на управляющие функции и темп познавательной деятельности по сравнению с контрольной группой. В то же время не было получено достоверных различий между группами по параметрам памяти [27].

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЛЕКАРСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ УМЕРЕННЫХ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Мы исследовали эффективность комбинации немедикаментозных методик в отношении умеренных КН сосудистой природы у амбулаторных неврологических пациентов с диагнозом «хроническая ишемия мозга». Оценивалось сочетанное применение диеты MIND, физических упражнений и когнитивного тренинга. В исследование включались пациенты, которые наблюдались на базе Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова в 2019–2021 гг. Критериями включения были:

- возраст старше 40 лет;
- диагноз хронической ишемии головного мозга;
- наличие КН по шкале MoCA (результат менее 26 баллов);
- нейрорадиологические признаки сосудистого поражения головного мозга: гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, лакуны, расширение периваскулярных пространств, церебральные микрокровоизлияния.

Критериями исключения были выраженная депрессия, наличие тяжелого или нестабильного соматического заболевания, дегенеративные заболевания мозга,

сосудистая или иная деменция и любые клинически значимые психические расстройства.

В результате под наблюдение было взято 30 пациентов в группу исследования (средний возраст – $63,7 \pm 8,8$) и 30 – в группу контроля (средний возраст – $64,2 \pm 10,7$). Достоверных различий по возрасту, уровню образования и выраженности КН между сравниваемыми группами не определялось. Пациенты первой группы выполняли когнитивный тренинг по разработанной нами программе в течение 1 мес. Также им был рекомендован комплекс аэробных физических упражнений по 30 мин в день ежедневно в течение 1 мес. Планирование питания осуществлялось в соответствии с принципами диеты MIND. Пациентам второй группы были даны общие рекомендации по ведению здорового образа жизни. Пациенты получали стандартную терапию для лечения сопутствующей патологии. Это были антигипертензивные, гиполипидемические, гипогликемические, антитромбоцитарные препараты либо антикоагулянты. Никто из пациентов не получал ингибиторы ацетилхолинэстеразы или антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA).

Для оценки динамики клинко-психологических показателей всем пациентам проводились повторные нейропсихологические исследования с использованием шкалы MoCA, тестов прокладывания маршрута А и В, символично-цифрового теста, батареи лобных тестов, теста рисования часов, теста 12 слов, теста зрительной памяти Бентона, литературных и категориальных ассоциаций. Нейропсихологическое тестирование проводилось до занятий, сразу после них, а также через 6 и 12 мес. В результате сразу после курсов когнитивного тренинга и физических упражнений в первой группе отмечалось улучшение когнитивных функций по MoCA, тестам прокладывания маршрута, символично-цифровому тесту, тестам категориальных

и лтеральных ассоциаций. Через 6 мес. сохранялись достоверные различия между группами по МоСА и тесту лтеральных ассоциаций. Через год после начала работы достоверных различий между группами зафиксировано не было (табл. 2).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Фармакотерапия пациентов с сосудистыми КН должна быть в первую очередь направлена на достижение надлежащего контроля всех имеющихся факторов сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др. Антигипертензивная терапия способна снижать риск возникновения КН, но отмечен неодинаковый эффект различных классов препаратов [28, 29].

Помимо контроля базисного сосудистого заболевания, патогенетически оправданы попытки воздействия на универсальные механизмы повреждения нейронов, такие как процессы перекисного окисления липидов, эксайтотоксичность и митохондриальная дисфункция. Целесообразна также метаболическая поддержка нейрональной пластичности и церебральных нейрорепаративных процессов с помощью лекарственных средств, влияющих на сигнальные молекулы ЦНС – так называемые нейротрофические факторы [30].

В последние годы живой интерес исследователей и клиницистов привлекает разработанный отечественными учеными препарат Целлекс® (АО «ФАРМ-СИНТЕЗ», Россия), который сочетает в себе нейропротективные и нейротрофические свойства. Целлекс представляет собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс фетальной ткани сельскохозяйственных животных. В основе нейропротективного и нейротрофического воздействий Целлекса лежат благоприятное влияние на внутриклеточный синтез белка, уменьшение активности возбуждающих аминокислот и нейромедиаторов, стимуляция синтеза нейрональных и глиальных нейротрофических факторов. В доклинических исследованиях на моделях острого ишемического повреждения мозга было показано, что биологически активные соединения в составе Целлекса способствуют ингибированию сигналов к апоптозу, что повышает выживаемость нейронов пенумбры. На клеточном уровне также отмечены торможение воспалительных реакций, уменьшение перифокального отека и восстановление локального кровотока ишемизированной зоны [31].

Наличие в составе Целлекса нейрональных факторов роста и стимуляторов дифференцировки нервных клеток делает его эффективным лекарственным средством в лечении сосудистых КН. Эффективность препарата была доказана в целом ряде исследований. Так, в 2018 г. в исследовании П.Р. Камчатнова и др. участвовало 240 пациентов с установленным диагнозом «острый ишемический инсульт». Для оценки динамики неврологических нарушений и КН использовались американская шкала тяжести инсульта (National Institutes

of Health Stroke Scale – NIHSS), шкала инвалидизации Рэнкина, МоСА, КШОПС, а также другие тесты на внимание и управляющую функцию. Пациенты получали Целлекс® 1,0 мл в течение 10 дней, эффективность терапии оценивалась на 1-е, 5-е, 7-е, 21-е сутки. В результате исследования у пациентов, получавших Целлекс®, наблюдалось снижение показателей по NIHSS, а также достоверное повышение результатов всех использованных в работе нейропсихологических тестов по сравнению с контрольной группой [32].

Другое исследование было посвящено эффективности препарата в лечении умеренных КН на фоне хронической ишемии мозга. 90 пациентов в возрасте 45–75 лет с диагнозом хронической ишемии мозга и синдромом умеренных КН сосудистой природы были разделены на 2 группы. Все пациенты получили Целлекс® по 1,0 мл/сут в течение 10 дней. Пациентам второй группы был проведен повторный курс лечения препаратом через 2 мес. после первого курса. Когнитивные функции оценивались с помощью КШОПС, батареи лобных тестов, пробы Шульте и теста рисования часов до начала лечения, а также спустя 1 и 2 мес. после его завершения. У пациентов обеих групп через 1 мес. отмечалось улучшение показателей без достоверной разницы между группами. Разницы между группами через 2 мес. после первого курса также зафиксировано не было, но через 2 мес. после повторного курса препарата пациенты второй группы имели более высокий балл по КШОПС, тесту рисования часов. Менее выраженные различия между группами были по батарее тестов лобной дисфункции по сравнению с группой, которая получила лишь один курс лечения препаратом [33].

Целлекс широко используется в повседневной клинической практике. Приводим собственное наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 52 года, обратилась с жалобами на чувства затуманенности и тяжести в голове, трудности с концентрацией, повышенную утомляемость при умственной работе. В анамнезе зафиксированы подъемы АД до 140/90 мм рт. ст., систематического лечения по этому поводу не получает. Страдает избыточным весом: 80 кг при росте 167 см, окружность живота 90 см.

При осмотре: очаговой неврологической симптоматики не выявляется. Нейропсихологическое исследование: МоСа – 23 балла (норма – не менее 26), умеренная брадифрения (проба Шульте – 47 сек, норма – менее 25–30 сек).

Лабораторные исследования: рутинные анализы – без патологии, биохимический анализ крови выявляет дислипидемию: общий холестерин – 6,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,1 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 0,9 ммоль/л, триглицериды – 2,4 ммоль/л.

Диагноз «хроническая ишемия мозга, синдром легких нейрокогнитивных нарушений; артериальная гипертензия I стадии, 1-й степени, умеренный риск; дислипидемия 2В».


Пациентке назначен азилсартан 20 мг/сут, розувастатин 5 мг/сут, Целлекс по 1 мл 10 инъекций. Даны рекомендации по образу жизни и когнитивному тренингу.

Через 1 мес. пациентка сообщает об улучшении самочувствия, регрессе чувства затуманенности в голове, улучшении умственной работоспособности. АД 120/80 мм рт. ст., МоСА – 25 баллов, проба Шульте – 36 сек.

Важным преимуществом Целлекса являются его безопасность и хорошая переносимость. Препарат

исключительно редко вызывает какие-либо нежелательные явления, в т. ч. у пациентов пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ранняя профилактика и своевременное лечение позволяют замедлить прогрессирование когнитивного дефицита и добиться длительной стабилизации состояния. Для коррекции сосудистых КН наиболее эффективно сочетание нефармакологических методов с лекарственными препаратами. 

Поступила / Received 12.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.10.2021

Принята в печать / Accepted 11.10.2021

Список литературы

- Van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A., Pantoni L., Mok V., Chen C.L.H., Scheltens P. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>.
- Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.В., Мхитарян Э.А. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):30–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>.
- Skrobot O.A., O'Brien J., Black S., Chen C., DeCarli C., Erkinjuntti T. et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2017;13(6):624–633. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.007>.
- Peila R., White L.R., Masaki K., Petrovitch H., Launer J.J. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37(5):1165–1170. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217653.01615.93>.
- Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P., Bryan R.N., Chelune G., Cheung A.K. et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–561. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>.
- Stewart R.A.H., Held C., Krug-Gourley S., Waterworth D., Stebbins A., Chiswell K. et al. Cardiovascular and Lifestyle Risk Factors and Cognitive Function in Patients with Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e010641. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010641>.
- Kirkpatrick A.C., Stoner J.A., Dale G.L., Rabadi M., Prodan C.I. Higher Coated-Platelet Levels in Acute Stroke are Associated with Lower Cognitive Scores at Three Months Post Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2398–2406. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.033>.
- Zimmerman B., Kundu P., Rooney W.D., Raber J. The Effect of High Fat Diet on Cerebrovascular Health and Pathology: A Species Comparative Review. *Molecules*. 2021;26(11):3406. <https://doi.org/10.3390/molecules26113406>.
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., Arós F. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>.
- Gómez-Gómez M.E., Zapico S.C. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2842. <https://doi.org/10.3390/ijms20112842>.
- Faraco G., Hochrainer K., Segarra S.G., Schaeffer S., Santisteban M.M., Menon A. et al. Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation. *Nature*. 2019;574(7780):686–690. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1688-z>.
- Buie J.J., Watson L.S., Smith C.J., Sims-Robinson C. Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. *Neurobiol Dis*. 2019;132:104580. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104580>.
- Martínez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., Estruch R., Salas-Salvadó J., San Julián B. et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318–1325. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792>.
- Rusek M., Pluta R., Ułamek-Kozioł M., Czuczwar S.J. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3892. <https://doi.org/10.3390/ijms20163892>.
- Berendsen A.M., Kang J.H., Feskens E.J. M., de Groot C.P. G. M., Grodstein F., van de Rest O. Association of Long-Term Adherence to the MIND Diet with Cognitive Function and Cognitive Decline in American Women. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(2):222–229. <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0909-0>.
- Munoz-Garcia M.I., Toledo E., Razquin C., Dominguez L.J., Maragone D., Martinez-Gonzalez J., Martinez-Gonzalez M.A. "A priori" Dietary Patterns and Cognitive Function in the SUN Project. *Neuroepidemiology*. 2020;54(1):45–57. <https://doi.org/10.1159/000502608>.
- Liu-Ambrose T., Best J.R., Davis J.C., Eng J.J., Lee P.E., Jacova C. et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87(20):2082–2090. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003332>.
- Tomoto T., Liu J., Tseng B.Y., Pasha E.P., Cardim D., Tarumi T. et al. One-Year Aerobic Exercise Reduced Carotid Arterial Stiffness and Increased Cerebral Blood Flow in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(2):841–853. <https://doi.org/10.3233/JAD-201456>.
- Rodakowski J., Saghaei E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015;43–44:38–53. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003>.
- Johnston M.V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(2):94–101. <https://doi.org/10.1002/drr.64>.
- Tang Y., Xing Y., Zhu Z., He Y., Li F., Yang J. et al. The effects of 7-week cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-VACCINE study): A randomized controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2019;15(5):605–614. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.009>.
- Прокопенко С.В., Безденежных А.Ф., Можейко Е.Ю., Зубрицкая Е.М. Эффективность компьютерного когнитивного тренинга у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8–2):32–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178232-36>.
- Liu Y.W., Chen Z.H., Luo J., Yin M.Y., Li L.L., Yang Y.D. et al. Explore combined use of transcranial direct current stimulation and cognitive training on executive function after stroke. *J Rehabil Med*. 2021;53(3):jrm00162. <https://doi.org/10.2340/16501977-2807>.
- Guo W., Zang M., Klich S., Kawczyński A., Smoter M., Wang B. Effect of Combined Physical and Cognitive Interventions on Executive Functions in OLDER Adults: A Meta-Analysis of Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6166. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176166>.
- Kalaria R.N., Akinyemi R., Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):915–925. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.01.015>.
- Yeh T.T., Chang K.C., Wu C.Y. The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination of Aerobic Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors with Cognitive Decline. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(5):821–827. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.12.020>.
- Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levälähti E., Antikainen R. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-5).
- Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of

- dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283603f53>.
29. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Абросимов А.Г. Влияние некоторых широко применяемых лекарственных средств на когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):95–101. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-95-101>.
 30. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):70–76. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-70-76>.
 31. Корсунская Л.Л., Власенко С.В., Давыдова А.А., Ларина Н.В., Голубова Т.Ф., Муратова Л.Р. Изучение влияния препарата целлекс на регенераторные процессы в ткани головного мозга при моделировании паренхиматозного кровоизлияния у животных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(7):73–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187173>.
 32. Камчатнов П.Р., Измаилов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни*. 2018;1(1):26–31. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2018-11994>.
 33. Абусева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Эффективность применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(3):17–23. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23>.
-
- ## References
1. Van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A., Pantoni L., Mok V., Chen C.L.H., Scheltens P. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>.
 2. Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., Stepkina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarian E.A. et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>.
 3. Skrobot O.A., O'Brien J., Black S., Chen C., DeCarli C., Erkinjuntti T. et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2017;13(6):624–633. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.007>.
 4. Peila R., White L.R., Masaki K., Petrovitch H., Launer L.J. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37(5):1165–1170. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217653.01615.93>.
 5. Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P., Bryan R.N., Chelune G., Cheung A.K. et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–561. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>.
 6. Stewart R.A.H., Held C., Krug-Gourley S., Waterworth D., Stebbins A., Chiswell K. et al. Cardiovascular and Lifestyle Risk Factors and Cognitive Function in Patients with Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e010641. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010641>.
 7. Kirkpatrick A.C., Stoner J.A., Dale G.L., Rabadi M., Prodan C.I. Higher Coated-Platelet Levels in Acute Stroke are Associated with Lower Cognitive Scores at Three Months Post Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2398–2406. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.033>.
 8. Zimmerman B., Kundu P., Rooney W.D., Raber J. The Effect of High Fat Diet on Cerebrovascular Health and Pathology: A Species Comparative Review. *Molecules*. 2021;26(11):3406. <https://doi.org/10.3390/molecules26113406>.
 9. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., Arós F. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>.
 10. Gómez-Gómez M.E., Zapico S.C. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2842. <https://doi.org/10.3390/ijms20112842>.
 11. Faraco G., Hochrainer K., Segarra S.G., Schaeffer S., Santisteban M.M., Menon A. et al. Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation. *Nature*. 2019;574(7780):686–690. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1688-z>.
 12. Buie J.J., Watson L.S., Smith C.J., Sims-Robinson C. Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. *Neurobiol Dis*. 2019;132:104580. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104580>.
 13. Martínez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., Estruch R., Salas-Salvadó J., San Julián B. et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318–1325. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792>.
 14. Rusek M., Pluta R., Ułamek-Kozioł M., Czuczwar S.J. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3892. <https://doi.org/10.3390/ijms20163892>.
 15. Berendsen A.M., Kang J.H., Feskens E.J. M., de Groot C.P. G. M., Grodstein F., van de Rest O. Association of Long-Term Adherence to the MIND Diet with Cognitive Function and Cognitive Decline in American Women. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(2):222–229. <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0909-0>.
 16. Munoz-Garcia M.I., Toledo E., Razquin C., Dominguez L.J., Maragone D., Martinez-Gonzalez J., Martinez-Gonzalez M.A. "A priori" Dietary Patterns and Cognitive Function in the SUN Project. *Neuroepidemiology*. 2020;54(1):45–57. <https://doi.org/10.1159/000502608>.
 17. Liu-Ambrose T., Best J.R., Davis J.C., Eng J.J., Lee P.E., Jacova C. et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87(20):2082–2090. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003332>.
 18. Tomoto T., Liu J., Tseng B.Y., Pasha E.P., Cardim D., Tarumi T. et al. One-Year Aerobic Exercise Reduced Carotid Arterial Stiffness and Increased Cerebral Blood Flow in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(2):841–853. <https://doi.org/10.3233/JAD-201456>.
 19. Rodakowski J., Saghaei E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015;43–44:38–53. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003>.
 20. Johnston M.V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(2):94–101. <https://doi.org/10.1002/ddrr.64>.
 21. Tang Y., Xing Y., Zhu Z., He Y., Li F., Yang J. et al. The effects of 7-week cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-VACCINE study): A randomized controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2019;15(5):605–614. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.009>.
 22. Prokopenko S.V., Bezdenezhnykh A.F., Mozheyko E.Yu., Zubritskaya E.M. A comparative clinical study of the efficacy of computer cognitive training in patients with post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(8–2):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178232-36>.
 23. Liu Y.W., Chen Z.H., Luo J., Yin M.Y., Li L.L., Yang Y.D. et al. Explore combined use of transcranial direct current stimulation and cognitive training on executive function after stroke. *J Rehabil Med*. 2021;53(3):jrm00162. <https://doi.org/10.2340/16501977-2807>.
 24. Guo W., Zang M., Klich S., Kawczyński A., Smoter M., Wang B. Effect of Combined Physical and Cognitive Interventions on Executive Functions in OLDER Adults: A Meta-Analysis of Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6166. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176166>.
 25. Kalaria R.N., Akinyemi R., Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):915–925. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.01.015>.
 26. Yeh T.T., Chang K.C., Wu C.Y. The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination of Aerobic Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors with Cognitive Decline. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(5):821–827. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.12.020>.
 27. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Lévälähti E., Antikainen R. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).
 28. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283603f53>.
 29. Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Abrosimov A.G. Effects of some commonly used drugs on cognitive functions. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):95–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-95-101>.

30. Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-70-76>.
31. Korsunskaya L.L., Vlasenko S.V., Davidova A.A., Larina N.V., Golubova T.F., Muratova L.R. The effect of cellex on regenerative processes in cerebral parenchymal hemorrhage under experimental condition. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(7):73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187173>.
32. Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of Cerebrovascular Diseases Treatment with Cellex. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2018;(1):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2018-11994>.
33. Abusueva B.A., Evzel'man M. A., Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya. Efficacy of Cellex in patients with mild cognitive impairment. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2016;6(3):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23>.

Информация об авторах:

Новикова Мария Сергеевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nov5656@yandex.ru

Захаров Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zakharovenator@gmail.com

Information about the authors:

Maria S. Novikova, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nov5656@yandex.ru

Vladimir V. Zakharov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zakharovenator@gmail.com

Физическая активность у пациентов с поясничной неспецифической болью на фоне терапии

В.А. Парфенов✉, <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>, vladimirparfenov@mail.ru

И.А. Ламкова, <https://orcid.org/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

Введение. Лечебные упражнения (кинезитерапия) – одно из ведущих направлений ведения пациентов с хронической неспецифической (скелетно-мышечной) поясничной болью. При хронической поясничной боли обычно используется стандартная кинезитерапия (КТ), включающая групповые занятия со специалистом по лечебной гимнастике, при этом часто не учитываются индивидуальные особенности пациентов, их отношение к КТ, не используется образовательная программа по болям в спине в комбинации с КТ (расширенная КТ). Сопоставлена физическая активность и гиподинамия у пациентов с хронической неспецифической поясничной болью на фоне стандартной КТ и расширенной КТ.

Цель исследования – проанализировать эффективность стандартной и расширенной КТ в отношении повышения физической активности.

Материалы и методы. Наблюдался 71 пациент (17 мужчин и 54 женщины, средний возраст $55,09 \pm 13$ года) с хронической неспецифической поясничной болью. В качестве обезболивающих средств пациенты получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). 34 пациента получали стандартную КТ, 37 пациентов – расширенную КТ. Исходно, через 7 и 90 дней оценивались интенсивность боли, физическая активность по специальному опроснику (International Physical Activity Questionnaire), нарушение жизнедеятельности по опроснику Освестри.

Результаты и обсуждение. В группе расширенной КТ физическая активность повысилась с 11 (7–16) до 16 (13–19) баллов через 7 дней ($p = 0,001$) и до 23 (15–26) баллов через 3 мес. ($p = 0,0002$), отмечено достоверное снижение части пациентов, имеющих гиподинамию ($p = 0,0015$). В группе стандартной терапии не отмечено достоверного повышения физической активности. Обсуждается применение НПВС при неспецифической поясничной боли, отмечается эффективность использования декскетопрофена (Дексалгина) при поясничной боли.

Выводы. При неспецифической поясничной боли расширенная КТ позволяет повысить физическую активность и снизить гиподинамию.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая поясничная боль, лечебные упражнения, кинезитерапия, физическая активность, гиподинамия, нестероидные противовоспалительные средства, декскетопрофен

Для цитирования: Парфенов В.А., Ламкова И.А. Физическая активность у пациентов с поясничной неспецифической болью на фоне терапии. *Медицинский совет*. 2021;(19):67–72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-67-72>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Physical activity in patients with nonspecific low back pain in therapy

Vladimir A. Parfenov✉, <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>, vladimirparfenov@mail.ru

Irina A. Lamkova, <https://orcid.org/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

Introduction. Kinesitherapy (KT) – one of the leading areas of patient care with chronic nonspecific (musculoskeletal pain) low back pain. For chronic lumbar pain, a standard KT is commonly used, that includes group sessions with a medical specialist. Often not taking into account the individual characteristics of patients, their attitude to KT, does not use a backpain education program in combination with KT (extended KT). Physical activity and hypodynamia are compared in patients with chronic nonspecific low back pain in standard KT and extended KT.

Aim of study is to assess the effectiveness of the standard and extended KT in the enhancement of physical activity.

Materials and methods. 71 patients were observed (17 men and 54 women, average age 55.09 ± 13 years) with chronic nonspecific low back pain. Patients received non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as painkillers. 34 patients received a standard KT, 37 patients – an extended KT. Patients were asked to complete the Numeric Pain Rating Scale (NPRS), the Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) at baseline, after 7 days and 90 days.

Results and discussion. In the extended KT group, physical activity increased from 11 (7–16) points to 16 (13–19) points after 7 days ($p = 0.001$) and up to 23 (15–26) points after 3 months ($p = 0.0002$). There has been a statistically significant decrease in the proportion of patients with hypodynamy ($p = 0.0015$). There is no statistically significant increase in physical activity in the standard therapy group. The use of NSAIDs in non-specific low back pain is discussed, the effectiveness of the use of dexketoprofen (Dexalgin) during lumbar pain is noted.

Conclusion. In the case of nonspecific low back pain, the extended KT improves physical activity and reduce hypodynamy.

Keywords: chronic nonspecific low back pain, kinesitherapy, physical activity, hypodynamy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), dexketoprofen

For citation: Parfenov V.A., Lamkova I.A. Physical activity in patients with nonspecific low back pain in therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(19):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-67-72>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Поясничные боли занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. Неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль может быть вызвана поражением мышц, межпозвоночных дисков, крестцово-подвздошного сочленения, поясничных фасеточных суставов, сочетанием этих причин [2]. В качестве лекарственных средств при поясничной боли наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), прием которых при острой боли в спине позволяет быстро облегчить состояние пациента, а при хронической боли анальгетический контроль содействует повышению приверженности пациентов к регулярной физической активности, лечебным упражнениям (кинезитерапия – КТ) [3].

При хронической поясничной боли обычно используется стандартная КТ, включающая групповые занятия со специалистом по лечебной гимнастике, при этом часто не учитываются индивидуальные особенности пациентов, их отношение к КТ, не используется образовательная программа по болям в спине в комбинации с КТ (расширенная КТ).

Цель настоящего исследования – проанализировать эффективность стандартной и расширенной КТ в отношении повышения физической активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу наблюдения включен 71 пациент (17 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $55,09 \pm 13$ года) с хронической поясничной болью. Пациенты находились на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского университета. 34 пациента получали стандартную КТ, остальные 37 пациентов – расширенную КТ. В качестве обезболивающей терапии пациенты принимали НПВС. Стандартное лечение включало 5 групповых занятий лечебной гимнастикой. 37 пациентам дополнительно проводились 5 занятий (в течение двух недель) для формирования ежедневного 15-минутного комплекса упражнений (с возможностью амбулаторного выполнения). В комплекс входили персонализиро-

ванные упражнения на расслабление, подвижность, силу мышц спины, живота, нижних конечностей, улучшение паттерна ходьбы, дыхания. Давались рекомендации по эргономике, увеличению общей физической активности. Пациентам рекомендовали выполнение 15-минутного комплекса ежедневно, увеличение времени ходьбы до 150 мин в неделю, постепенное включение другой, интересной самому, умеренной физической активности (плавание, езда на велосипеде, танцы, скандинавская ходьба). С пациентами также проводилась образовательная программа с разъяснением причин болей в спине, с обсуждением их представлений о заболевании и страхе перед развитием боли, приводящих к катастрофизации, эмоциональным расстройствам, снижению активности.

У всех пациентов оценивалась боль по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), степень нарушения жизнедеятельности – по опроснику (Освестри), физическая активность – по специальному опроснику (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ), учитывающему активность в соответствии с возрастом за прошедшие 2 нед. Все пациенты обследованы в первый день госпитализации, на 7–10-й день (период выписки из стационара) и через 90 дней (± 10 дней).

Анализ собранных данных проводился с помощью методов описательной и непараметрической статистики. Нормальность распределения переменных оценивалась с использованием теста Шапиро – Уилка. В качестве описательных статистик переменных использовали медиану (Me) с межквартильным размахом (1–3-й квартили). Для сравнения групп по количественным переменным использовался u -критерий Манна – Уитни. Для тестирования гипотез о частоте встречаемости признаков для бинарных переменных и переменных, имеющих больше двух категорий, применяли Стохастический критерий Фишера и тест хи-квадрат Пирсона. Для сравнения показателей во времени в рамках одной группы использовался критерий Фридмана с последующими попарными сравнениями с помощью критерия Уилкоксона. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Сравнение клинических характеристик групп пациентов со стандартной и расширенной КТ представлено в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с хронической поясничной болью, Ме (1–3-й квартиль)
 ● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with chronic low back pain, Me (1st–3rd quartile)

Характеристика	Группа стандартной КТ (n = 34)	Группа расширенной КТ (n = 37)	p
Возраст, лет	54,5 (40–61)	62 (54–66)	0,023
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 (24,8–32,15)	27,7 (24,3–31,6)	0,8
Наличие сахарного диабета, n (%)	6 (17,65%)	8 (21,62%)	0,9
Наличие гипотиреоза, n (%)	2 (5,88%)	4 (10,81%)	0,68
Наличие гинекологических или урологических заболеваний, n (%)	18 (52,94%)	22 (59,46%)	0,75
Наличие легочных заболеваний, n (%)	3 (8,82%)	10 (29,73%)	0,04
Наличие варикозного расширения вен нижних конечностей, n (%)	18 (52,94%)	26 (70,27%)	0,21
Операции на позвоночнике или суставах, n (%)	5 (14,71%)	7 (18,92%)	0,88
Боль по ЦРШ, баллы	7 (6–8)	8 (6–8)	0,948
Нарушение жизнедеятельности по опроснику Освестри, %	46,33 (34–57,58)	46 (34–57,77)	0,895
Физическая активность по IPAQ, баллы	14 (10–21,75)	11 (7–16)	0,056

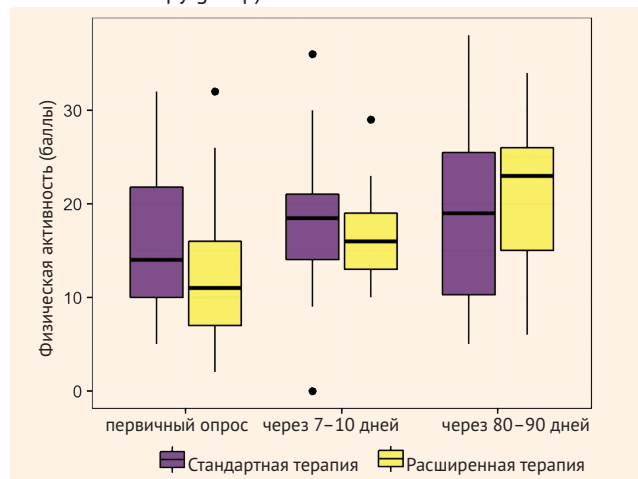
РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне терапии отмечено снижение интенсивности боли в спине по ЦРШ в наблюдаемой группе пациентов через 7–10 дней и через 3 мес. В группе стандартной КТ интенсивность боли снижалась с исходных 7 (6–8) до 4 (3–5) баллов через 7 дней и до 3 (1–6) баллов через 3 мес. ($p < 0,0001$), в группе расширенной КТ боль снижалась с исходных 8 (6–8) до 3 (2–4) баллов через 7 дней и до 2 (0–4) баллов через 3 мес. ($p < 0,0001$).

В результате лечения также отмечено уменьшение нарушений жизнедеятельности по опроснику Освестри в обеих группах пациентов, но через 3 мес. группа расширенной КТ имела статистически значимые преимущества ($p = 0,015$). В группе стандартной терапии нарушение жизнедеятельности снижалось с исходных 46,33% (34–57,58%) до 28,44 (18,5–39,5%) через 7 дней ($p < 0,001$) и до 29% (10–51,22%) через 3 мес. ($p < 0,001$). В группе расширенной терапии нарушение жизнедеятельности снижалось с исходных 46% (34–57,77%) до 28% (12–35,55%) через 7 дней ($p < 0,001$) и до 11,11% (4,44–26%) через 3 мес. ($p < 0,001$).

Статистически значимое повышение физической активности по опроснику IPAQ через 7–10 дней и 3 мес. наблюдалось только в группе расширенной КТ ($p = 0,001$, $p = 0,0002$), что отражено на рисунке. В группе стандартной КТ физическая активность имела тенденцию к повышению с исходных 14 (10–21,25) до 18,5 (14–21) баллов через 7 дней ($p = 0,138$) и до 19 (10,25–25,5) баллов через 3 мес., но эти изменения не были статистически достоверными ($p = 0,182$). В группе расширенной КТ физическая активность повышалась с исходных 11 (7–16) до 16 (13–19) баллов через 7 дней ($p = 0,001$) и до 23 (15–26) баллов через 3 мес. ($p = 0,0002$).

● **Рисунок.** Физическая активность по опроснику IPAQ (баллы) исходно и через 7 и 90 дней в группах пациентов со стандартной и расширенной терапией ($p = 0,001$, $p = 0,0002$ только в группе расширенной терапии)
 ● **Figure.** IPAQ questionnaire-assessed physical activity (scores) at baseline and after 7 and 90 days in the standard/extended therapy groups ($p = 0.001$, $p = 0.0002$ only in the extended therapy group)



Распределение пациентов с гиподинамией в обеих группах представлены в табл. 2. Достоверное снижение части пациентов, имеющих гиподинамию, наблюдалось только в группе с расширенной КТ ($p = 0,0015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведение пациентов с хронической поясничной болью, включающее применение НПВС, образовательной программы, КТ, позволяет существенно улучшить состояние

● **Таблица 2.** Показатели гиподинамии в группах пациентов с поясничной болью на фоне стандартной и расширенной кинезотерапии в течение 3 мес. наблюдения

● **Table 2.** Indices of hypodynamia in the groups of patients with low back pain performing the standard and extended kinesitherapy over a 3-month observation period

Показатель	Этапы наблюдения	Значения показателя в группах			
		Стандартная терапия, n = 34		Расширенная терапия, n = 37	
		Нормальная физическая активность, % (n)	Наличие гиподинамии, % (n)	Нормальная физическая активность, % (n)	Наличие гиподинамии, % (n)
Гиподинамия по опроснику IPAQ, % (пациенты)	До лечения	52,94% (18)	47,06% (16)	43,24% (16)	56,76% (21)
	Через 7–10 дней	67,65% (23)	32,35% (11)	75,68% (28)	24,32% (9)
	Через 3 мес.	58,82% (20)	41,18% (14)	81,08% (30)	18,92% (7)
	p	p ¹ = 0,375 p ² = 1 p ³ = 1		p ¹ = 0,0015* p ² = 0,0015* p ³ = 0,727	

Примечание. p¹ – при сравнении исходного показателя и через 7 дней; p² – при сравнении исходного показателя и через 3 мес.; p³ – при сравнении показателя через 7 дней и 3 мес.; * – отмечен статистически значимый показатель p < 0,05.

пациентов, уменьшить интенсивность боли и нарушение связанной с болью жизнедеятельностью, что отражают результаты проведенного исследования. Это также согласуется с рекомендациями экспертов по лечению неспецифической поясничной боли [4–6]. Эффективное лечение пациентов с поясничной болью значительно снижает медицинские затраты по их дальнейшему ведению [7].

Регулярные физические упражнения, обучение пациентов избегать чрезмерных физических и статических нагрузок представляют наиболее эффективные направления лечения и профилактики поясничной боли [8, 9]. Повышение приверженности пациентов к регулярным лечебным упражнениям во многом достигается при комбинации КТ с образовательными программами и психологическими методами терапии [10]. Многие пациенты пожилого возраста имеют сочетанные заболевания сердечно-сосудистой системы, поэтому увеличение физической активности, используемое для лечения поясничной боли, способно снизить у них риск развития инфаркта миокарда и инсульта [10, 11]. Наблюдаемые пациенты, которые получили расширенную терапию, были неоднократно информированы о доброкачественном характере заболевания, целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, что во многом определило эффективность терапии и соответствует рекомендациям экспертов по ведению пациентов с хронической поясничной болью [12, 13]. Многие пациенты с поясничной болью имели ошибочные представления о прогнозе заболевания и возможном негативном влиянии физической активности на течение заболевания, поэтому имели значения повторные разъяснения пациентам причин боли, их информирование об эффективности и безопасности лечебных упражнений, проводимых под контролем специалиста.

Результаты проведенного исследования показали преимущество расширенной КТ над стандартной терапией в отношении увеличения физической активности

и уменьшения гиподинамии, что согласуется с данными о том, что длительная КТ, которая продолжается и после выписки из стационара и сочетается с образовательной программой, более эффективна, чем занятия лечебной гимнастикой в период пребывания пациента с хронической болью в спине в стационаре [14–16].

Различные методы КТ близки по эффективности при хронической поясничной боли [14, 15]. Упражнения, направленные на координацию мышц спины и тазового пояса [17], упражнения с использованием принципов Пилатеса, аэробные упражнения [18] также обладают высокой эффективностью. Следует учитывать предпочтения пациентов к тем или иным видам двигательной активности [19, 20]. При хронической поясничной боли эффективны регулярные пешие прогулки [11, 21], способные уменьшить боль и повысить качество жизни пациентов [21]. Пешие прогулки позволяют преодолевать негативное отношение к физической активности и повышают приверженность пациентов к лечебным упражнениям [22].

При хронической неспецифической поясничной боли использование НПВС наиболее обосновано в период проведения лечебных упражнений. Снижение боли на фоне приема НПВС позволяет пациентам более активно и регулярно заниматься лечебными упражнениями, увеличивать объем пеших прогулок. Необходимо принимать во внимание наличие и факторы риска нежелательных явлений при приеме НПВС у конкретного пациента, учитывать его сопутствующие заболевания, использование им других лекарственных средств [3, 23]. НПВС рекомендуются в минимальных терапевтических дозах и на короткий срок [3, 23], чтобы снизить риск развития нежелательных явлений. По данным метаанализа 13 исследований, включавших 1 354 пациента с хронической неспецифической поясничной болью, показана эффективность НПВС в отношении уменьшения боли, повышения функциональной активности, улучшения физического качества жизни [3].

В качестве НПВС при поясничной боли широко используется декскетопрофен (Дексалгин). Систематический анализ 35 исследований, основанный на результатах лечения 6 380 пациентов, из которых 3 381 пациент получал декскетопрофен по поводу острой и хронической боли различного происхождения, показал высокую эффективность и безопасность применения декскетопрофена [24]. 12 исследований были плацебо-контролируемыми, в них отмечено достоверное преимущество декскетопрофена над плацебо. В 5 исследованиях декскетопрофен сравнивался с другими НПВС, при этом он не уступал другим НПВС по эффективности. Сравнение декскетопрофена и одного из наиболее известных НПВС – диклофенака показало, что при хронической неспецифической поясничной боли декскетопрофен имеет преимущество над диклофенаком в отношении снижения боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале, и уменьшения жизнедеятельности, оцениваемой по опроснику Освестри [25]. В одном из недавних исследований отмечено, что декскетопрофен не уступает

трамадолу по степени обезболивающего действия при поясничной боли [26]. В нашей стране имеется положительный опыт применения Дексалгина у пациентов с острой и хронической неспецифической болью в спине [27, 28].

ВЫВОДЫ

Таким образом, лечебные упражнения и образовательные программы в отношении боли, которые дополняют стандартный курс КТ, эффективны в отношении снижения боли, повышения физической активности и снижения гиподинамии. Использование безопасных и эффективных НПВС, в частности Дексалгина, при выполнении КТ позволяет избежать усиления боли, поддержать приверженность пациентов физической терапии при хронической боли в спине.



Поступила/Received 03.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2021
Принята в печать / Accepted 01.10.2021

Список литературы / References

- 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).
- Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet Neurol*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S.K. 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>.
- Sletten C.D., Kurklinsky S., Chinburapa V., Ghazi S. Economic analysis of a comprehensive pain rehabilitation program: a collaboration between Florida Blue and Mayo Clinic Florida. *Pain Med*. 2015;16(5):898–904. <https://doi.org/10.1111/pme.12679>.
- Takahashi N., Omata J.I., Iwabuchi M., Fukuda H., Shirado O. Therapeutic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy versus exercise therapy in patients with chronic nonspecific low back pain: a prospective study. *Fukushima J Med Sci*. 2017;63(1):8–15. <https://doi.org/10.5387/fms.2016-12>.
- Magalhães M.O., Comachio J., Ferreira P.H., Pappas E., Marques A.P. Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(1):82–91. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.07.002>.
- Paolucci T., Attanasi C., Cecchini W., Marazzi A., Capobianco S.V., Santilli V. Chronic low back pain and postural rehabilitation exercise: a literature review. *J Pain Res*. 2018;12:95–107. <https://doi.org/10.2147/JPR.S171729>.
- Sitthipornvorakul E., Klinphon 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>.
- 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>.
- Niederer D., Mueller J. Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and function in chronic nonspecific low back pain patients: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227423>.
- Hayden J.A., Wilson M.N., Stewart S., Cartwright J.L., Smith A.O., Riley R.D. et al. Exercise treatment effect modifiers in persistent low back pain: an individual participant data meta-analysis of 3514 participants from 27 randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1277–1278. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101205>.
- Saner J., Bergman E.M., de Bie R.A., Sieben J.M. Low back pain patients' perspectives on long-term adherence to home-based exercise programmes in physiotherapy. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;38:77–82. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.09.002>.
- Saragiotto B.T., Maher C.G., Yamato T.P., Costa L.O.P., Costa L.C.M., Ostelo R.W.J. G., Macedo L.G. Motor Control Exercise for Nonspecific Low Back Pain: A Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(16):1284–1295. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001645>.
- Owen P.J., Miller C.T., Mundell N.L., Verswijveren S.J.J. M., Tagliaferri S.D., Brisby H. et al. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1279–1287. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100886>.
- Wewege M.A., Booth J., Parmenter B.J. Aerobic vs. resistance exercise for chronic non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018;31(5):889–899. <https://doi.org/10.3233/BMR-170920>.
- Searle A., Spink M., Ho A., Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil*. 2015;29(12):1155–1167. <https://doi.org/10.1177/0269215515570379>.
- 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., Pillastri P., Bertozzi L. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2019;41(6):622–632. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1410730>.
- 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>.
- Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-8-11>.

25. Brzeziński K., Wordliczek J. Comparison of the efficacy of dexketoprofen and diclofenac in treatment of non-specific low back pain. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(Special Issue 1):52–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000843>.
26. Perna A., Ricciardi L., Barone G., Tamburrelli F.C., Proietti L., Pola E. Medical management of acute non-specific low back pain: comparison of different medical treatments, one center's retrospective analysis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(6 Suppl. 1):121–129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644292>.
27. Барулин А.Е., Курушина О.В. Боль в спине: гендерные особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2018;(6):38–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-38-42>.
Barulin A.E., Kurushina O.V. Back pain: gender differences and approaches to the therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(6):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-38-42>.
28. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шарапова Е.П., Феклистов А.Ю., Стребкова Е.А. Оценка эффективности и безопасности ступенчатой терапии декскетопрофена трометамолом у пациентов с острой болью в спине и обострением остеоартрита крупных суставов. *Лечебное дело*. 2017;(2):66–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-i-bezopasnosti-stupenchatoy-terapii-deksketoprofena-trometamolom-u-patsientov-s-ostroy-bolyu-v-spine-i-obostreniem>.
Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Feklistov A. Yu., Strebkova E.A. Evaluating the efficacy and safety of the stepwise dexketoprofen trometamol therapy in patients with acute back pain and aggravation of the osteoarthritis of large joints. *Lechebnoye delo*. 2017;(2):66–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-i-bezopasnosti-stupenchatoy-terapii-deksketoprofena-trometamolom-u-patsientov-s-ostroy-bolyu-v-spine-i-obostreniem>.

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, Postgraduate 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

Терапия болевого синдрома топическими нестероидными противовоспалительными препаратами

О.А. Шавловская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, shavlovskaya@1msmu.ru

И.А. Бокова², <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>, ire08@mail.ru

Н.И. Шавловский², <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>, mr.llyt@mail.ru

¹ Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурмановский переулок, 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

Хроническая боль по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной медицины. От 15 до 25% взрослого населения страдает от хронической боли. Медикаментозное лечение включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов. Наиболее безопасной формой при назначении НПВП является топическая. Согласно рекомендациям международных и национальных обществ по лечению болевых синдромов, терапию остеоартрита необходимо начинать с топических НПВП как препаратов с меньшими системными побочными нежелательными явлениями. Топические НПВП имеют доказанную анальгетическую и противовоспалительную эффективность в терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата и скелетно-мышечной боли, но имеют низкий риск развития системных нежелательных явлений в сравнении с пероральными формами, что расширяет возможности их назначения у пациентов с коморбидной патологией (заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистыми рисками). Среди НПВП именно диклофенак является золотым стандартом обезболивания. После местного применения диклофенак проникает через кожу и далее в более глубокие подлежащие ткани с сохранением достаточной концентрации для оказания терапевтического эффекта. Топическая форма диклофенака – диклофенак диэтиламина 2% – при правильном использовании способна вызвать сопоставимый с оральной формой обезболивающий эффект. Данная форма обладает высокой клинической эффективностью при лечении острой скелетно-мышечной боли (растяжений), курс терапии которой занимает 1 нед., при хронических болевых синдромах (остеоартрите коленного сустава или кисти) – от 2 до менее чем 6 нед. Клиническая эффективность монотерапии диклофенаком диэтиламина сопоставима с эффективностью комплексной терапии в комбинации с пероральными формами НПВП, при этом отмечается хорошая переносимость.

Ключевые слова: болевой синдром, остеоартрит, скелетно-мышечная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак диэтиламина

Для цитирования: Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И. Терапия болевого синдрома топическими нестероидными противовоспалительными препаратами. *Медицинский совет*. 2021;(19):74–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-74-80>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of pain syndrome

Olga A. Shavlovskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, shavlovskaya@1msmu.ru

Irina A. Bokova², <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>, ire08@mail.ru

Nikita I. Shavlovskiy², <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>, mr.llyt@mail.ru

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

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

Abstract

Chronic pain continues to remain one of the urgent problems of modern medicine. From 15 to 25% of the adult population suffers from chronic pain. Medical treatment includes the appointment of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants. The greatest form for the appointment of NSAIDs is the topical form. According to the recommendations of International and National societies for the treatment of pain syndrome, osteoarthritis (OA) therapy are recommended to start with topical NSAIDs, as drugs with less systemic adverse side effects (NSAIDs). Topical NSAIDs have proven analgesic and anti-inflammatory efficacy in the treatment of diseases of the musculoskeletal system, musculoskeletal pain, but have a low risk of developing systemic NSAIDs in comparison with oral forms, which expands the possibilities of their appointment in patients with comorbid pathology (diseases of the gastrointestinal tract, cardiovascular risks). Among NSAIDs, diclofenac is the "gold standard" of analgesia. After topical application, diclofenac penetrates through the skin and further into the deeper underlying tissues while

maintaining sufficient concentration to provide a therapeutic effect. The topical form of diclofenac – diclofenac diethylamine 2%, when used correctly, can cause an analgesic effect comparable to the oral form. This topical form has a high clinical efficacy in the treatment of acute musculoskeletal pain (sprains), the course of therapy takes 1 week, for chronic pain syndromes (knee OA or hand) the course of therapy is from 2 to less than 6 weeks. The clinical efficacy of diclofenac diethylamine monotherapy is comparable to that for complex therapy in combination with oral forms of NSAIDs, while having good tolerability.

Keywords: pain syndrome, osteoarthritis, musculoskeletal pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac diethylamine

For citation: Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of pain syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-74-80>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль продолжает по-прежнему оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. От 15 до 25% взрослого населения страдает от хронической боли [1]. Одной из наиболее распространенных жалоб на приеме невролога является боль в спине [2]. В последние годы распространенность боли в спине и суставах достигла масштабов медико-социальной проблемы. Ежегодно в США среди взрослого населения регистрируется 10–30% случаев с болью в пояснице, распространенность – 65–80% [3]. Представленность болевых синдромов в общей популяции следующая: коленные/тазобедренные суставы – до 57,8% [4], плечевой сустав – от 26% (с вовлечением периартикулярных тканей) [5] до 48–84% [6, 7], боль в нижней части спины (БНЧС) – до 85% [8], боль в шее (цервикалгия) – 10,4–21,3% [9].

Около трети лиц взрослой популяции в течение года испытывают боли в спине: 14% испытывают ее в шее и пояснице, 12% – только в пояснице, 5% – только в шее [10]. Через год после дебюта БНЧС 33% больных испытывают умеренную и 15% – сильную боль [11], у 75% пациентов после перенесенного эпизода острой боли в спине наблюдается рецидив [12]. Распространенность хронической боли в старшей возрастной группе варьируется от 27 до 86% [13]. Согласно данным общества «Исследование остеоартрита/остеопороза против инвалидности» (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability – ROAD), отмечается высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов в популяции лиц старше 60 лет [14].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛИ В СПИНЕ

Лечение неспецифических БНЧС проводят с использованием методов медикаментозной и немедикаментозной терапии [14, 15]. Медикаментозное лечение включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов [16]. Однако вопрос безопасности применения данной группы препаратов, в частности, повышения рисков желудочно-кишечных кровотечений (при ингибировании циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1)), а также кардиоваскулярных рисков (при ингибировании ЦОГ-2) вносит определенные сложности при выборе курса лечения конкретного пациента.

Использование НПВП показано в качестве симптоматического обезболивающего средства при широком круге

заболеваний и патологических состояний, в т.ч. при острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартрит (ОА), неспецифическая БНЧС), локальное воспаление мягких тканей ревматического характера и др. [17]. В основных положениях относительно эффективности НПВП указано, что «все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект (1а)» [17].

Соотношение показателя «эффективность/безопасность» является основным требованием, которое предъявляется к НПВП. Наиболее безопасной формой при назначении НПВП является топическая. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по рациональному использованию НПВП, применение локальных форм (мази, гели, растворы для нанесения на кожу, спреи) следует рассматривать как важный самостоятельный элемент анальгетической терапии [17].

В действующих руководствах по клинической практике рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с целью выявления серьезного онкологического или инфекционного заболевания («красных флажков»), и если серьезная патология будет исключена, то провести оценку психосоциальных факторов («желтых флажков») [18].

РЕКОМЕНДАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО И МЕЖДУНАРОДНЫХ ОБЩЕСТВ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛИ

Согласно рекомендациям Российского общества по изучению боли (РОИБ), при острой боли (средний уровень доказательности) назначаются НПВП [15], и их использование должно проводиться коротким курсом в минимальных эффективных дозах с учетом риска возможных нежелательных явлений (НЯ) [19].

В России ориентируются на клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO). Согласно обновленному в 2019 г. европейскому алгоритму ведения пациентов с ОА коленного сустава ESCEO [20], в качестве базовой терапии ОА рассматриваются исключительно рецептурные препараты замедленного типа действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – SYSADOA) [21] и, если симптомы сохраняются, топические НПВП. Согласно

обновленным в 2019 г. рекомендациям Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology – ACR) [22], терапию ОА рекомендуется начинать с топических НПВП как препаратов с меньшими системными побочными НЯ. И именно такую терапию ACR считает предпочтительной: сначала топические, затем, при неэффективности, пероральные НПВП (*рис.*) [23].

Современные алгоритмы лечения ОА различной локализации, изложенные в международных рекомендациях, сводятся к назначению топических НПВП: согласно экспертам ACR [22], в качестве первой линии терапии; согласно экспертам Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) [24, 25], на любой стадии ОА; согласно экспертам Международного общества по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) [26], только при ОА коленного сустава; согласно экспертам ESCEO [23], вместе с парацетамолом и хондропротекторами при недостаточной эффективности и, как считают эксперты Ассоциации ревматологов России [27], только при ОА коленей и кистей.

Топические НПВП имеют доказанную анальгетическую и противовоспалительную эффективность относительно терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, при этом у них отмечен низкий риск развития системных НЯ в сравнении с пероральными формами, что расширяет

возможности их назначения у пациентов с коморбидной патологией [28]. Скорость наступления анальгетического эффекта сразу после применения НПВП также имеет важное значение, так как является профилактикой развития периферической и последующей центральной сенситизации [29]. Местные обезболивающие препараты используются для лечения как острой (растяжения мышц, связок, тендинита, острой боли в спине, мышечных болей), так и хронической боли (ОА кисти или колена, боли в пояснице и специфических видов нейропатической боли) [30, 31].

ПОЛОЖЕНИЯ ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Основные положения по рациональному использованию НПВП (акцент на оценке развития возможных НЯ) были сформулированы в клинических рекомендациях специалистов Ассоциации ревматологов России, РОИБ, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины [17]:

1. Все системные НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.
2. Все системные НПВП могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизацию артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, повышают риск кардиоваскулярных катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями.
3. Все системные НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.
4. НПВП могут повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций.
5. НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.
6. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно отличается при использовании различных НПВП.

ВЫБОР В ПОЛЬЗУ ТОПИЧЕСКИХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Топические НПВП часто используют для достижения эффективной терапевтической концентрации препарата локально при одновременном ограничении системного воздействия и связанных с ним НЯ. Среди НПВП именно

● **Рисунок.** Алгоритм терапии остеоартроза согласно рекомендациям ESCEO 2019 (в сокращении) [23]

● **Figure.** 2019 ESCEO algorithm for the management of osteoarthritis (abridged version) [23]



диклофенак является золотым стандартом обезболивания. Проникающие концентрации топического диклофенака, определяемые в подлежащих тканях после нанесения на область сустава, выглядят следующим образом: 90,6 нг/мл – подкожные структуры, до 36,6 нг/г – мышечная ткань) до 25,5 нг/г – синовиальная жидкость, до 20,4 нг/г – синовиальная оболочка [32]. После местного применения диклофенак может проникать через кожу и далее в более глубокие подлежащие ткани, где он достигает концентрации, которая является достаточной для оказания терапевтического эффекта.

ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Особого внимания заслуживает купирование болевого синдрома у пациентов пожилого возраста, где выбор лекарственного средства продиктован высоким уровнем безопасности. В проведенном метаанализе результатов 10 исследований (31 080 пожилых людей) оценивались наиболее вероятные факторы риска развития хронической неспецифической БНЧС у пациентов старше 60 лет [33, 34]. Метаанализ выявил достоверную связь между такими факторами, как сужение межпозвоночного пространства и тяжелого ОА фасеточных суставов с более высокой распространенностью боли в спине у пожилых людей.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

У пожилых пациентов с дисфункцией сухожильно-связочного аппарата и наличием боли расположенные рядом мышцы отвечают тонической рефлекторной реакцией, а при избыточном тоническом напряжении сами становятся источником боли, формируя болевой порочный круг – миофасциальный болевой синдром (МФС) [35]. Купирование ноцицептивной боли, обусловленной локальным воспалительным процессом, представляет собой убедительное доказательство целесообразности применения препарата для лечения пациентов с локальными дегенеративно-воспалительными заболеваниями различной локализации [36].

Препарат диклофенак эмульгель обладает очень высокой клинической эффективностью при лечении острой скелетно-мышечной боли у взрослых. Вероятность положительного клинического эффекта среди НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) местного назначения (гель), определенная с помощью показателя «число больных, которых необходимо пролечить исследуемым препаратом» (Number Needed to Treat – NNT), выше у диклофенака эмульгеля [30]. Значение NNT составляет всего 1,8 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,5–2,1), как продемонстрировано в исследованиях, в которых в качестве измерения результата использовалось снижение интенсивности боли не менее чем на 50% [30]. Эффективность диклофенака эмульгеля

составляет 78% vs 20% плацебо [31]. Для местных НПВП (диклофенака) при острых состояниях (растяжениях) лечение занимает 1 нед., при хронических (ОА коленного сустава и кисти) – от 2 до менее чем 6 нед., тогда как для других НПВП (например, кетопрофен) – 6–12 нед. [30].

Проведено рандомизированное однократное слепое в параллельных группах исследование с разовой дозой для оценки эффективности и безопасности трех местных анальгетических гелей НПВП: диклофенак 1,16% (n = 61), ибупрофен 5% (n = 61), ибупрофен 3% с левоментолом (n = 59) для местного лечения боли от посттравматического повреждения мягких тканей [37]. В исследование вошли пациенты (181 чел. в возрасте 17–67 лет) с острыми повреждениями мягких тканей (растяжения и спортивные травмы). Эффективность оценивалась как изменение балла по числовой шкале оценки боли. Среднее время значительного облегчения боли для геля диклофенака было сопоставимо с гелем ибупрофена/левоментола и составило 20 мин. Через 2 ч ощущение охлаждения было сопоставимо у гелей ибупрофена/левоментола и диклофенака, также как и показатель NNT = 1,79. Среднее время значительного облегчения боли составляло менее 30 мин. Серьезных НЯ выявлено не было.

На территории Российской Федерации широко применяется местный НПВП на основе диклофенака диэтиламина 2% Вольтарен Эмульгель 2%¹ [38]. В одном из проведенных исследований была дана оценка эффективности и безопасности применения препарата Вольтарен Эмульгель 2% (диклофенак диэтиламина 2%) у пациентов (n = 62; 93,5% женщины) с ОА мелких суставов кистей курсом 14 дней [39]. Пациенты были разделены на 2 группы: в основной (n = 31, 64,3 ± 10,5 года) использовали топический НПВП Вольтарен Эмульгель 2%, в группе сравнения (n = 31, 65,2 ± 11,1 года) – пероральные НПВП + Вольтарен Эмульгель 2%. В ходе исследования выявлено, что боль в суставах уменьшилась у пациентов в обеих группах. Вольтарен Эмульгель продемонстрировал сопоставимую клиническую эффективность в монотерапии ОА суставов кистей (уменьшение боли, скованности и улучшение функции суставов) с эффективностью комплексной терапии в комбинации с пероральными формами НПВП, обладая при этом хорошей переносимостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диклофенак – молекула, давно зарекомендовавшая себя как активный противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий препарат. Его топическая форма Вольтарен Эмульгель при правильном использовании способна вызвать сопоставимый с оральной формой обезболивающий эффект, что показано в многочисленных клинических исследованиях. НПВП для наружного применения в настоящее время играют важную роль как в самостоятельном, так и в комплексном лечении боли, в т. ч. и миофасци-

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Вольтарен Эмульгель. Номер регистрации ЛП-002267 от 04.10.2013. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=be35d1a8-47b2-46cc-9be0-486cc05948b3&t=.

альной [38]. Локальная противовоспалительная терапия позволяет создавать эффективную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения, избегая при этом нежелательного системного воздействия, что способствует существенному снижению риска побочных реакций.

Рекомендуемая длительность курсовой терапии диклофенаком диэтиламина составляет 14 дней, длительность эффекта от однократного применения может составлять до 12 ч.

Таким образом, широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действий, хорошая переносимость позволяют использовать диклофенак диэтиламина (Вольтарен Эмульгель) в качестве симптоматической терапии в лечении острой и хронической боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.



Поступила / Received 29.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2021
Принята в печать / Accepted 16.10.2021

Список литературы

- Capó-Juan M.A. Cervical myofascial pain syndrome. Narrative review of physiotherapeutic treatment. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38(1):105–115. (In Spanish) <https://doi.org/10.23938/assn.0058>.
- 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).
- Urits I., Burshtein A., Sharma M., Testa L., Gold P.A., Orhurhu V. et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(3):23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>.
- Thiem U., Lamsfuß R., Günther S., Schumacher J., Bäker C., Endres H.G. et al. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ≥ 40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060753>.
- Шавловская О.А., Гордеева И.Е., Ансаров Х.Ш., Прокофьева Ю.С. Хронический болевой синдром при заболеваниях периапартрикулярных тканей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3):109–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro.2020120031109>.
- Murphy R., Carr A.J. Management of shoulder pain in general practice. *InnovAiT Educ Inspirat Gen Pract*. 2009;2(7):402–407. <https://doi.org/10.1093/innovait/inp044>.
- Murphy R.J., Carr A.J. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010;1107. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217726>.
- Becker A., Held H., Redaelli M., Strauch K., Chenot J.F., Leonhardt C. et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1714–1720. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181cd656f>.
- Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):783–792. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.019>.
- Wolsko P.M., Eisenberg D.M., Davis R.B., Kessler R., Phillips R.S. Patterns and perceptions of care for treatment of back and neck pain: results of a national survey. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(3):292–297. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000042225.88095.7C>.
- Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A., Juhl C. Neurophysiological Pain Education for Patients With Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–786. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000594>.
- McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;1102. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217769>.
- Наумов А.В., Мороз В.И., Ховасова Н.О., Маневич Т.М., Балаева М.М., Деменок Д.В., Ткачева О.Н. Хроническая боль в пожилом возрасте: фокус на саркопению. *Медицинский совет*. 2019;(12):106–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-106-114>.
- Yoshimura N., Oka H., Muraki S., Akune T., Hirabayashi N., Matsuda S. et al. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *J Orthop Sci*. 2011;16(6):768–777. <https://doi.org/10.1007/s00776-011-0160-1>.
- 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. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- Живолупов С.А., Литвиненко И.В., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Кравчук А.Ю., Баринин А.Н. Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адьювантных анальгетиков и перспектива ее реализации общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):105–111. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-105-111>.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536>.
- 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>.
- 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>.
- Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>.
- Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606–609. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.09.008>.
- 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 Rheumatol*. 2020;72(2):220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
- 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>.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
- Dabbagh A., MacDermid J.C. Appraisal of Clinical Practice Guideline: 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *J Physiother*. 2021;67(1):68. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.07.002>.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSIS 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>.
- Ассоциация ревматологов России. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза*. М.: 2013. 22 с. Режим доступа: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_osteoartrit.pdf.
- Имаметдинова Г.Р., Иголкина Е.В., Чичасова Н.В. Локальные формы диклофенака в лечении острой и хронической боли при заболеваниях суставов. *Медицинский совет*. 2019;(18):104–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-104-108>.
- Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В. Эффективность комбинированной терапии системным и местным НПВП в сравнении с монотерапией системным НПВП у пациентов с неспецифической болью в спине и шее. *Лечащий врач*. 2019;(1):62–65. Режим доступа: <https://lvrach.ru/2019/01/15437194>.
- Derry S., Moore R.A., Gaskell H., McIntyre M., Wiffen P.J. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD007402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007402.pub3>.
- Derry S., Wiffen P.J., Kalso E.A., Bell R.F., Aldington D., Phillips T. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of

- Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD008609. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008609.pub2>.
32. Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1623–1634. <https://doi.org/10.1080/03000795.2017.1352497>.
 33. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. <https://doi.org/10.2147/JPR.S191300>.
 34. Wong C.K., Mak R.Y., Kwok T.S., Tsang J.S., Leung M.Y., Funabashi M. et al. Prevalence, Incidence, and Factors Associated With Non-Specific Chronic Low Back Pain in Community-Dwelling Older Adults Aged 60 Years and Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2021;S1526-5900(21)00316-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.07.012>.
 35. Цурко В.В., Малышева Н.В., Краснова Л.С., Шавловская О.А. Миофасциальная боль в практике интерниста: диагностика и локальная терапия. *Медицинский совет*. 2016;11(1):74–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-74-78>.
 36. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Шурыгин С.Н. Локальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с дорсопатией. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):90–94. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.2.190313>.
 37. Wade A.G., Crawford G.M., Young D., Corson S., Brown C. Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries. *J Int Med Res*. 2019;47(9):4454–4468. <https://doi.org/10.1177/0300060519859146>.
 38. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Лиля А.М. Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов. *Медицинский совет*. 2020;8(1):128–134. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-128-134>.
 39. Цурко В.В., Громова М.А. Оценка эффективности терапии у больных остеоартритом мелких суставов кистей топическим препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%). *Терапевтический архив*. 2021;93(5):599–604. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200846>.
-
- ## References
1. Capó-Juan M.A. Cervical myofascial pain syndrome. Narrative review of physiotherapeutic treatment. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38(1):105–115. (In Spanish) <https://doi.org/10.23938/assn.0058>.
 2. 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).
 3. Urits I., Burshtein A., Sharma M., Testa L., Gold P.A., Orhurhu V. et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(3):23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>.
 4. Thiem U., Lamsfuß R., Günther S., Schumacher J., Bäker C., Endres H.G. et al. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ≥ 40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060753>.
 5. Shavlovskaya O.A., Gordeeva I.E., Ansarov Kh.Sh., Prokofyeva Yu.S. Chronic pain syndrome in diseases of periarticular tissues. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(3):109–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120031109>.
 6. Murphy R., Carr A. Management of shoulder pain in general practice. *InnovAiT Educ Inspirat Gen Pract*. 2009;2(7):402–407. <https://doi.org/10.1093/innovait/inp044>.
 7. Murphy R.J., Carr A.J. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010;1107. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217726>.
 8. Becker A., Held H., Redaelli M., Strauch K., Chenot J.F., Leonhardt C. et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1714–1720. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181cd656f>.
 9. Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):783–792. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.019>.
 10. Wolsko P.M., Eisenberg D.M., Davis R.B., Kessler R., Phillips R.S. Patterns and perceptions of care for treatment of back and neck pain: results of a national survey. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(3):292–297. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000042225.88095.7C>.
 11. Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A., Juhl C. Neurophysiological Pain Education for Patients With Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–786. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000594>.
 12. McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;1102. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217769>.
 13. Naumov A.V., Moroz V.I., Khovasova N.O., Manevich T.M., Balaeva M.M., Demenok D.V., Tkacheva O.N. Chronic pain in older people: focus on sarcopenia. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2019;12(1):106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-106-114>.
 14. Yoshimura N., Oka H., Muraki S., Akune T., Hirabayashi N., Matsuda S. et al. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *J Orthop Sci*. 2011;16(6):768–777. <https://doi.org/10.1007/s00776-011-0160-1>.
 15. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
 16. Zhivolupov S.A., Litvinenko I.V., Samartsev I.N., Rashidov N.A., Kravchuk A.Yu., Barinov A.N. Drug therapy for chronic musculoskeletal pain syndromes: the concept of adjuvant analgesics and the prospect of its implementation. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-105-111>.
 17. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536>.
 18. 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>.
 19. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
 20. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>.
 21. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606–609. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.09.008>.
 22. 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 Rheumatol*. 2020;72(2):220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
 23. 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>.
 24. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
 25. Dabbagh A., MacDermid J.C. Appraisal of Clinical Practice Guideline: 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *J Physiother*. 2021;67(1):68. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.07.002>.
 26. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra 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>.
 27. Association of Russian rheumatologists of. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis*. Moscow; 2013. 22 p. (In Russ.) Available at: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_osteoartrit.pdf.

28. Imametdinova G.R., Igolkina E.V., Chichasova N.V. Local forms of diclofenac in the treatment of acute and chronic pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):104–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-104-108>.
29. Azimova Yu.E., Skorobogatikh K.V. Efficiency of combined therapy using systemic and local NSAID versus therapy using systemic NSAID in patients with non-specific back and neck pain. *Lechaschi Vrach*. 2019;(1):62–65. (In Russ.) Available at: <https://lvrach.ru/2019/01/15437194>.
30. Derry S., Moore R.A., Gaskell H., McIntyre M., Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD007402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007402.pub3>.
31. Derry S., Wiffen PJ., Kalso E.A., Bell R.F., Aldington D., Phillips T. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD008609. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008609.pub2>.
32. Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1623–1634. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1352497>.
33. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. <https://doi.org/10.2147/JPR.S191300>.
34. Wong C.K., Mak R.Y., Kwok T.S., Tsang J.S., Leung M.Y., Funabashi M. et al. Prevalence, Incidence, and Factors Associated With Non-Specific Chronic Low Back Pain in Community-Dwelling Older Adults Aged 60 Years and Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2021;S1526-5900(21)00316-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.07.012>.
35. Tsurko V.V., Malysheva N.V., Krasnova L.S., Shavlovskaya O.A. Myofascial pain in the internist practice: diagnostics and topical therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(11):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-74-78>.
36. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Shurygin S.N. Local use of non-steroid anti-inflammatory drugs in patients with dorsopathy. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):90–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.2.190313>.
37. Wade A.G., Crawford G.M., Young D., Corson S., Brown C. Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries. *J Int Med Res*. 2019;47(9):4454–4468. <https://doi.org/10.1177/0300060519859146>.
38. Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lila A.M. Safe therapy of osteoarthritis: place of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-128-134>.
39. Tsurko V.V., Gromova M.A. Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%). *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021;93(5):599–604. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200846>.

Информация об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманский переулок, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 5300-4282; 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; SPIN-код: 6123-7160; ire08@mail.ru

Шавловский Никита Игоревич, студент 6-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mr.llyt@mail.ru

Information about the authors:

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

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

Nikita I. Shavlovskiy, 6th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mr.llyt@mail.ru

Острая скелетно-мышечная боль в шее и спине

Ю.Н. Максимов, <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

Д.Х. Хайбуллина✉, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

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

Резюме

Боль в спине и шее широко распространена в популяции. Преимущественно болеют пациенты трудоспособного возраста, что приводит к серьезным экономическим потерям. Переход боли из острой в хроническую увеличивает финансовые затраты, поэтому эффективное лечение боли в спине является важной медико-социальной и экономической проблемой. Скелетно-мышечная боль преобладает среди всех видов боли в спине. Источником СМБ могут быть различные структуры опорно-двигательного аппарата: кости, суставы, мышцы, фасции, сухожилия, связки, межпозвонковые диски. Провоцирующими факторами развития СМБ являются статические и динамические перегрузки, возникающие при физической работе, длительном пребывании в неподвижной позе, неподготовленных движениях, переохлаждении, вибрации. Ведущим диагностическим методом при СМБ является физикальное исследование пациента, включающее в себя подробный сбор жалоб и анамнеза, осмотр в статике и динамике, проведение глобальных и специальных тестов, нейроортопедическое и неврологическое обследование. В большинстве случаев анализ полученных результатов позволяет выставить клинический диагноз без проведения дополнительных методов исследования. К обсуждению предлагаются два случая острой СМБ, различающиеся по локализации, клиническим проявлениям и течению. В первом случае процесс локализовался в мышцах нижней части спины. У второго пациента мышечно-тонический синдром развился в регионах шеи и плечевого пояса и поддерживался функциональными блокадами позвоночно-двигательных сегментов. Для лечения обоих пациентов использовались НПВП, миорелаксант, глюкокортикоид, а также немедикаментозные методы терапии. Для локальной инъекционной терапии применялся препарат группы глюкокортикоидов, имеющий в составе бетаметазона натрия фосфат и бетаметазона дипропионат. Комбинация двух солей бетаметазона обеспечивает одновременно быстрое и пролонгированное действие препарата, что делает обоснованным его применение при острой скелетно-мышечной боли.

Ключевые слова: боль, боль в спине, острая боль, скелетно-мышечная боль, цервикобрахиалгия, миофасциальный болевой синдром, мышечно-тонический синдром, лечение боли, глюкокортикоиды, бетаметазон

Для цитирования: Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х. Острая скелетно-мышечная боль в шее и спине. *Медицинский совет.* 2021;(19):81–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-81-88>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute musculoskeletal neck and back pain

Yuriy N. Maksimov, <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

Dina Kh. Khaibullina✉, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

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

Abstract

Back and neck pain is widespread in the population. Preferably, patients of working age are sick, which leads to serious economic losses. The transition of pain from acute to chronic increases financial costs, so effective treatment of back pain is an important medical, social and economic problem. Musculoskeletal pain (MSP) prevails among all types of back pain. The source of the MSP can be various structures of the musculoskeletal system: bones, joints, muscles, fascia, tendons, ligaments, intervertebral discs. The provoking factors for the development of the MSP are static and dynamic overloads arising from physical work, long stay in a fixed posture, unprepared movements, hypothermia, vibrations. The leading diagnostic method for the MSP is a physical research of a patient which includes a detailed collection of complaints and anamnesis, inspection in statics and dynamics, carrying out global and special tests, neuroorthopedic and neurological research. In most cases, the analysis of the results obtained allows you to set a clinical diagnosis without appointing additional research methods. Two cases of acute MSP with different localization, clinical manifestations and flow are offered to the discussion. In the first case, the process was localized in the muscles of the low back. In the second patient, the muscular tonic syndrome developed in the muscles of the neck and shoulder belt and was supported by functional blockades of the vertebral motor segments. For the treatment of both patients, NSAID, muscle relaxant, glucocorticoid, as well as non-drug therapy methods were used. For local injection therapy, a drug group of glucocorticoids was used, having a sodium phosphate and betamethasone dipropionate as part of the sodium betamethasone. The combination of two betamethasone salts provides both the rapid and prolonged effect of the drug, which makes it reasonable to use it with acute musculoskeletal pain.

Keywords: pain, back pain, acute pain, musculoskeletal pain, cervicobrachialgia, myofascial pain syndrome, muscular tonic syndrome, treatment of pain, glucocorticoids, betamethasone

For citation: Maksimov Y.N., Khaibullina D.K. Acute musculoskeletal neck and back pain. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-81-88>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине имеет широкое распространение в популяции [1]. От 60 до 90% населения испытывают боль в спине хотя бы однократно в течение жизни, а 25–40% – ежегодно [2, 3]. По результатам проекта Global Burden of Disease Study, целью которого являлось изучение заболеваемости населения на глобальном уровне, основной причиной нетрудоспособности в мире была названа боль в спине [1]. В частности, боль в нижней части спины (БНЧС) наиболее часто встречается в возрасте от 30 до 65 лет [4], а боль в шее – в возрастной группе 35–49 лет [5]. Таким образом, боль в спине и шее наиболее часто поражает людей трудоспособного возраста, что, в свою очередь, порождает серьезную экономическую проблему. Экономические потери, помимо нетрудоспособности, включают снижение производительности труда и прямые затраты на оказание медико-санитарной помощи [6]. Некоторые эксперты оценивают затраты на лечение только БНЧС в 2% от валового внутреннего продукта развитых стран [7]. При хронизации боли в спине, что наблюдается в 20–25% случаев, экономические затраты на эту категорию больных возрастают до 80% [8].

Среди всех видов боли в спине лидирующую позицию занимает скелетно-мышечная боль (СМБ) [9–14]. С этим видом боли приходится ежедневно сталкиваться на практике врачам многих специальностей [15]. По определению междисциплинарного консенсуса, скелетно-мышечная боль определяется как «...боль, связанная с физической нагрузкой и вызванными этой нагрузкой повреждением и асептическим воспалением различных мягкотканых элементов опорно-двигательного аппарата. СМБ характеризуется четкой локализацией и связью с движением определенной анатомической структуры» [16]. Источником СМБ могут быть различные структуры опорно-двигательного аппарата: кости, суставы, мышцы, фасции, сухожилия, связки, межпозвонковые диски. Провоцирующими факторами развития СМБ являются статические и динамические перегрузки, возникающие при физической работе, длительном пребывании в неподвижной позе, неподготовленных движениях, переохлаждении, вибрации. Все перечисленные факторы вызывают активацию периферических ноцицепторов, что приводит к возникновению боли. Боли носят ноющий, сжимающий характер, имеют различную интенсивность, усиливаются при определенных движениях в заинтересованном регионе. Уменьшению боли способствует разминка, растирание и растяжение вовлеченных мышц. Ведущим диагностическим методом при СМБ является физикальное исследование пациента, включающее в себя подробный

сбор жалоб и анамнеза, осмотр в статике и динамике, проведение глобальных и специальных тестов, нейроортопедическое и неврологическое обследование. В большинстве случаев анализ полученных результатов позволяет выставить клинический диагноз без проведения дополнительных методов исследования.

Как и другие виды боли, СМБ может носить острый либо хронический характер. Мнения различных авторов на классификацию боли по длительности течения несколько различаются. По одной версии, боль длительностью менее 6 нед. считается острой, от 6 до 12 нед. – подострой и более 12 нед. – хронической [17, 18]. Другие авторы рассматривают боль, длящуюся менее 12 нед., как острую, а более 12 нед. – как хроническую [19]. Невзирая на данные разночтения, принципиальным остается общий подход к тактике лечения боли [16–20]. При лечении болевого синдрома длительностью до 12 нед. применяются НПВП, миорелаксанты, глюкокортикоиды (ГК), простые и опиоидные анальгетики в сочетании с немедикаментозными методами. Успешное купирование острого болевого синдрома предотвращает возможность его трансформации в синдром хронической боли [21]. Если болевой синдром длится более 12 нед., т.е. становится хроническим, к лечению дополнительно подключаются антидепрессанты и габапентиноиды с целью снижения процессов центральной сенситизации [16]. Вне зависимости от длительности течения СМБ включение когнитивно-поведенческой терапии и лечебной физкультуры в схему лечения повышает ее эффективность [22, 23].

С целью иллюстрации острой СМБ при различных вариантах локализации приводится разбор двух клинических случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

На прием к врачу-неврологу обратилась пациентка 43 лет, домохозяйка, с жалобами на острую боль в правой пояснично-крестцовой области, возникающую при движении. Боль иррадиировала в заднебоковую поверхность правого бедра и правую паховую область. Со слов пациентки, боль появилась сразу после резкого наклона, усиливалась после длительного пребывания в положении сидя и несколько уменьшалась после разминки или ходьбы.

Из анамнеза было установлено, что подобными болями пациентка страдает 7–8 лет. Первый эпизод боли возник после тяжелой физической работы, связанной со строительством дома. В дальнейшем обострения наблюдались ежегодно, провоцируясь тяжелой работой либо неподготовленными движениями. Частота обостре-

ний в начале заболевания составляла 1 раз в год, длительность каждого колебалась от 3 до 7 дней. Боль проходила самостоятельно или после местного применения НПВП в виде мази. В последующие годы наблюдалась тенденция к укорочению длительности ремиссий и увеличению продолжительности обострений до 2–3 нед. Последний эпизод боли развился 10 дней тому назад в момент работы на приусадебном участке. Пациентка, используя опыт предыдущих обострений, пыталась лечиться самостоятельно с применением мази, содержащей НПВП, но, не получив желаемого эффекта, обратилась к врачу.

При первичном осмотре выраженность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составила 6 баллов. Исследование функции ходьбы выявило наличие анталгической походки с укорочением фазы опоры на правую ногу. Изучение статики во фронтальной и сагиттальной плоскостях показало смещение общего центра тяжести вперед-влево, уплощение поясничного лордоза. При выполнении глобальных двигательных тестов наблюдалось ограничение флексии и латерофлексии позвоночника влево. Провокационные тесты, а именно тест дистракции, сдавления, нагрузочный, Генслена, давления на крестец, дали положительный результат в четырех тестах из пяти (все справа), что, согласно правилу Laslett, позволило идентифицировать правый крестцово-подвздошный сустав (КПС) как источник боли в нижней части спины. Положительные результаты тестов Жиллета, Патрика, флексии и «шаг вперед» подтвердили наличие дисфункции правого КПС. Пальпация остистых отростков поясничного отдела позвоночника была безболезненной, в отличие от правого КПС, пальпация которого вызывала выраженную болезненность. Также пальпаторно выявлялись гипертонус и выраженная болезненность (II степени) квадратной мышцы поясницы, малой и средней ягодичных мышц (все справа) с наличием в них активных триггерных зон (ТЗ), раздражение которых вызывало развитие типичного болевого паттерна. Изменения в чувствительной и рефлекторной сфере у пациентки отсутствовали. На основании анализа полученных данных был выставлен клинический диагноз «Боль в нижней части спины (M54.5). Дисфункция КПС справа. Миофасциальный болевой синдром (МФБС) с наличием активных триггерных зон в квадратной мышце поясницы, малой и средней ягодичных мышцах справа. Хроническое течение. Обострение. Умеренно выраженные клинические проявления». Подробное изучение и анализ жалоб, анамнеза, данных физикального исследования позволили выставить клинический диагноз без проведения дополнительного обследования.

Первоочередной задачей у данной пациентки являлось проведение эффективного обезболивания. Комплексное лечение, назначенное пациентке, включало как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию. Отсутствие кардиоваскулярных и других рисков позволило использовать в фармакотерапии боли препараты из групп НПВП, миорелаксантов и ГК. НПВП и миорелаксант применялись перорально в соответствии

с инструкцией к препарату. С целью инактивации ТЗ в пораженных мышцах была применена локальная инъекционная терапия (ЛИТ) ГК. Предпочтение было отдано пролонгированному препарату данной группы Дипроспан®, что диктовалось наиболее выраженным противовоспалительным эффектом по сравнению с другими ГК. Сравнительный анализ противовоспалительной эффективности различных препаратов группы ГК показал многократное превосходство Дипроспана над другими препаратами этой же группы. В частности, он превосходит кортизон в 33 раза и метилпреднизолон в 5,33 раза [24]. Также препарат обладает длительным и предсказуемым эффектом [24, 25].

Для проведения ЛИТ 1 мл раствора Дипроспана делился на равные доли в соответствии с количеством ТЗ, выбранных для проведения процедуры (в нашем случае 5), которые набирались в отдельные шприцы. Затем в эти же шприцы набиралось по 1,0 мл 0,5%-ного раствора новокаина (Прокаина), общий объем которого составил 5,0 мл. Смешивание производилось встряхиванием каждого шприца в течение короткого времени. Таким образом, для инактивации одной ТЗ использовался 1,2 мл смеси.

Согласно рекомендациям по проведению ЛИТ и лечебных медикаментозных блокад, кожные покровы перед проведением процедуры обрабатывались 70%-ным раствором этилового спирта с последующей экспозицией от 30 до 60 с. ТЗ фиксировалась щипковым захватом двумя пальцами врача для исключения соскальзывания в момент вхождения иглы. При достижении иглой ТЗ, на что указывал характерный локальный судорожный ответ, проводилась обязательная аспирация с целью профилактики внутрисосудистого введения раствора, после чего производилась инъекция. Необходимо отметить важный момент, касающийся правового аспекта проведения ЛИТ. Так как ЛИТ относится к преднамеренным повреждениям организма, перед процедурой необходимо получить письменное согласие пациента на ее проведение в дополнение к письменному согласию на осмотр и лечение [26]. Действующими приказами МЗ РФ на сегодняшний день использование для ЛИТ анестетиков разрешено только врачам, имеющим сертификацию или аккредитацию по хирургическим специальностям и ревматологии. В нашем случае ЛИТ проводилась врачом-анестезиологом. Эффективность и пролонгированное действие Дипроспана позволило ограничиться однократным проведением ЛИТ в каждую ТЗ за весь период лечения, что помимо терапевтического эффекта снизило риск осложнений от многократного проведения процедуры. Немедикаментозное лечение было направлено на коррекцию выявленных патобиомеханических изменений и включало мягкотканевые, релаксационные и мобилизационные техники мануальной терапии (МТ). Сеансы МТ проводились через день, общее количество на курс составило три процедуры. Также пациентка была обучена приемам ауторелаксации пораженных мышц, которую проводила самостоятельно в промежутках между сеансами МТ. Контроль эффективности терапии на 7-й

день показал снижение интенсивности болевого синдрома до 2 баллов по ВАШ, что было расценено как хороший результат [16]. Проводимая терапия была отменена, а пациентка направлена к врачу ЛФК для занятий лечебной гимнастикой с целью устранения мышечного дисбаланса на этапе долечивания и профилактики возможных обострений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мужчина 35 лет, архитектор, обратился за медицинской помощью с жалобами на боли в шее и левом надплечье. Появлению боли предшествовала длительная статическая нагрузка – работа за компьютером по 12–14 ч в день в течение 4 дней, что было связано с окончанием проекта. Пациент отмечал, что первоначально он испытывал чувство усталости, скованности, дискомфорта в межлопаточной области, задней поверхности шеи, надплечьях, которые устранялись разминкой. Пять дней тому назад описанные неприятные ощущения, носившие диффузный характер, переросли в боль, локализованную в области левого надплечья и заднебоковой поверхности шеи с иррадиацией в левую затылочную область. С этого момента разминка стала приносить лишь незначительное кратковременное облегчение. Самостоятельный прием анальгетиков несколько снижал болевые ощущения на непродолжительное время, но полностью их не купировал. Боль беспокоила пациента как в дневные, так и ночные часы, вызывая нарушение сна. Подобное состояние развилось впервые. При сборе анамнеза было выяснено, что пациент является левшой.

На момент осмотра выраженность боли по ВАШ пациентом оценивалась на 8 баллов. При беседе с пациентом обращала на себя внимание эмоциональная лабильность, тревожность, катастрофизация состояния. При визуальном осмотре отмечалось нарушение статики в форме пропульсии головы, латерофлексии шейного отдела позвоночника (ШОП) влево, асимметрии надплечий (слева выше). При исследовании объема движения в ШОП выявлялось ограничение экстензии, ротации влево, латерофлексии вправо. Пальпаторно определялась болезненность остистых отростков C_{IV} , C_V , C_{VII} , Th_1 , гипертонус 2-й степени и болезненность нисходящей порции трапецевидной мышцы, поднимающей лопатку, надостной, ременной мышцы шеи слева. Проведение тестов на укорочение указанных мышц подтвердило их вовлечение в патологический процесс, а провокационные тесты на сопротивление выявили их значимую роль в развитии болевого синдрома. Также при нейроортопедическом исследовании были диагностированы функциональные блоки в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) C_{IV-V} , $C_{VII}-Th_1$ в направлении экстензии-ротации влево. Неврологический статус пациента изменен не был. Постановка предварительного диагноза в целом трудностей не представляла, но левосторонняя локализация болевого синдрома послужила поводом для проведения электрокардиографического исследования, результаты которого исключили патологию сердца.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: «Цервикобрахиалгия (M53.1). Мышечно-тонический синдром в следующих мышцах: нисходящей порции трапецевидной, поднимающей лопатку, надостной, ременной шеи слева. Функциональные блоки в ПДС C_{IV-V} , $C_{VII}-Th_1$. Острое течение. Выраженные клинические проявления. Тревожное расстройство». Назначенное лечение основывалось на имеющейся на момент обращения симптоматике, патогенезе заболевания, степени выраженности клинических проявлений и отсутствии противопоказаний к рекомендованным препаратам. С целью купирования болевого синдрома был назначен препарат из группы НПВП. Назначение миорелаксанта было продиктовано наличием у пациента мышечно-тонического синдрома. Для устранения патобиомеханических изменений в форме функциональных блоков ПДС и укорочения мышц применялись мобилизационные и релаксационные техники мануальной терапии. Оценка эффективности терапии, проведенная через 7 дней от начала лечения, выявила снижение выраженности болевого синдрома с 7 до 5 баллов по ВАШ, что было расценено как «недостаточная эффективность» и послужило поводом для коррекции схемы лечения. Эффективному обезболиванию препятствовали психоэмоциональные особенности личности пациента, повышенный уровень тревожности в сочетании с катастрофизацией состояния. Те же факторы приводят к хронизации боли, являясь т.н. желтыми флагами. С учетом данных моментов после консультации психотерапевта в схему лечения были добавлены антидепрессант и когнитивно-поведенческая терапия. Проведенная спустя 7 дней (на 14-й день от начала терапии) оценка эффективности лечения показала, что выраженность боли уменьшилась еще на один пункт и составила 4 балла по ВАШ. В связи с этим было принято решение о дополнительном включении в схему лечения ГК в виде ЛИТ. В нашем случае объектом ЛИТ были патологически укороченные мышцы, для чего был необходим препарат ГК в инъекционной форме, который, помимо мощного противовоспалительного эффекта и отсутствия необходимости частого введения, обладал бы минимальным риском развития постинъекционных локальных дистрофических реакций в мягких тканях. Этим критериям полностью соответствовал препарат Дипроспан®, представляющий собой микрокристаллическую суспензию бетаметазона. Его кристаллы имеют размеры 5,3 мкм, что в пять раз меньше, чем у депомедрол, и в три раза, чем у кеналог. Техника и условия проведения ЛИТ были аналогичны описанным в клиническом случае № 1. Контрольный осмотр через 2 дня после ЛИТ показал снижение боли до 1 балла по ВАШ, что позволило завершить проводимое лечение болевого синдрома. Лечение тревожного расстройства было рекомендовано продолжить под наблюдением психотерапевта. Кроме того, пациенту была назначена консультация врача ЛФК, даны рекомендации по организации рабочего места в соответствии с требованиями эргономики и разъяснена важность регулярных перерывов в работе для исключения статических перегрузок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Универсальным механизмом развития как острой, так и хронической СМБ является воспаление. Микротравматизация мягкотканевых элементов опорно-двигательного аппарата (мышцы, связки, фасции) вследствие их длительного сокращения (укорочения) вызывает асептическое воспаление, которое, в свою очередь, приводит к раздражению ноцицепторов в зоне повреждения [27–29]. Воспалительный характер изменений в указанных тканях подтвержден изучением биологического материала [30–32]. Возникающий порочный круг «боль – спазм – боль» приводит к тому, что мышечная ткань сама становится источником ноцицептивной стимуляции, что при длительном течении вызывает их дальнейшую сенситизацию [29, 33–35]. Перенапряжение укороченных мышц ведет к локальному повреждению отдельных миофибрилл, а затем – к образованию фиброза и развитию миофасциального болевого синдрома.

Таким образом, патогенез СМБ не зависит от локализации процесса, являясь единым для всех проявлений данного типа боли [28, 29, 36]. Этим продиктовано применение одинаковых средств как лекарственной, так и немедикаментозной терапии. К ним относятся НПВП, миорелаксанты, парацетамол, опиоидные анальгетики, локально вводимые ГК, антидепрессанты и габапентиноиды [37–39].

В представленных клинических случаях описаны различные варианты острой СМБ, причина которой локализовалась в мышцах. Необходимо отметить, что в остром периоде на долю миогенного компонента приходится более 70% болевых ощущений [40]. Пациенты различались как по уровню поражения, так и по ведущему клиническому синдрому. В первом случае хронический МФБС в стадии обострения локализовался в мышцах нижней части спины. У второго пациента мышечно-тонический синдром развился в мышцах шеи и плечевого пояса и поддерживался функциональными блокадами в ПДС. Назначение в обоих случаях средств из групп НПВП и миорелаксантов не вызывало сомнения. Применение локально вводимого ГК требует более подробного объяснения. После анестетиков препараты данной группы являются наиболее распространенными и эффективными для ЛИТ при СМБ [41–43]. Их местный обезболивающий эффект при локальном введении объясняется подавлением синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов, что уменьшает воспаление [44, 45]. Препараты для ЛИТ должны отвечать следующим требованиям: быть эффективными, безопасными и обладать хорошей переносимостью. Эффективность определяется скоростью и продолжительностью обезболивания, что должно подтверждаться результатами клинических исследований. Под безопасностью понимается отсутствие локальных и системных побочных эффектов, ухудшающих здоровье пациента. Хорошая переносимость предполагает отсутствие усиления боли в момент и после проведения процедуры. Всем этим требованиям полно-

стью соответствует препарат Дипроспан®, который применялся нами для проведения ЛИТ в обоих клинических случаях.

В состав препарата Дипроспан® входят две формы бетаметазона. Бетаметазона натрия фосфат практически сразу после введения подвергается гидролизу и абсорбции, обеспечивая начало терапевтического действия через 20 мин от момента введения. Бетаметазона дипропионат представляет депо-форму, которая медленно абсорбируется и метаболизируется, что продлевает противовоспалительный эффект до 4 нед. Дипроспан® представляет собой микрокристаллическую суспензию с размером кристаллов 5,3 мкм, что в три раза меньше кристаллов триамцинолона и дексаметазона и в пять раз – по сравнению с метилпреднизолоном. Столь малые размеры кристаллов Дипроспана делают его пригодным не только для интраартикулярного введения, но и при ЛИТ мягких тканей с минимальным риском развития локальных дистрофических реакций [24]. Дипроспан® обладает высокой глюкокортикоидной и незначительной минералокортикоидной активностью и оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие. Эффективность препарата Дипроспан® была показана в ряде работ [46, 47]. Противовоспалительный эффект Дипроспана превосходит эффективность метилпреднизолона более чем в 5 раз, а кортизона – более чем в 30 раз. Важным показателем, который необходимо учитывать при назначении любого препарата группы ГК, является степень системной безопасности (ССБ).

$$ССБ = \frac{\text{Пороговая доза ГК, вызывающая развитие синдрома Кушинга (мг)}}{\text{Противовоспалительная доза ГК (мг)}}$$

Из формулы следует, что наибольший показатель ССБ соответствует лучшей системной безопасности препарата. Согласно данным клинического исследования, ССБ Дипроспана = 2,6, что в два раза превышает данный показатель у гидрокортизона (ССБ = 1,3) и более чем в 1,5 раза у метипреда и триамцинолона (ССБ = 1,6) [48]. Немаловажным показателем является также период полувыведения препарата, который в случае Дипроспана достигает 81 ч, что позволяет применять более редкое введение препарата по сравнению с другими ГК (например, период полувыведения дексаметазона и преднизолона равен 3–3,5 ч, а триамцинолона – 5 ч) [49].

Все перечисленные характеристики препарата: выраженный противовоспалительный эффект, быстрое начало и длительность действия, минимальный риск развития локальных дистрофических изменений в зоне введения, а также высокий уровень локальной и системной безопасности – побудили нас использовать Дипроспан® для проведения ЛИТ в обоих клинических случаях. У первой пациентки поводом для включения в схему лечения Дипроспана в виде ЛИТ с первого дня послужил анализ течения МФБС, который выявил усугубление процесса (увеличение частоты и длительности обострений) по данным анамнеза. Во втором случае назначение Дипроспана было продиктовано недостаточным эффек-

том обезболивания после 2 нед. лечения и наличием предикторов хронизации боли у пациента. В обоих случаях включение Дипроспана в форме ЛИТ в схему лечения пациентов с острой СМБ привело к получению ожидаемого и выраженного положительного терапевтического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из составляющих элементов комплексной терапии СМБ является локальное введение ГК. В большинстве случаев их назначение показано при отсутствии эффективного обезболивания от курсового применения НПВП и миорелаксантов в течение 14 дней и сохранении

локального очага асептического воспаления. При наличии выраженного болевого синдрома у пациентов с высокой степенью вероятности хронизации боли вопрос о времени включения в терапевтическую схему локального введения ГК должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае. Для ЛИТ целесообразно применять ГК, обладающие быстрым и длительным действием, выраженным противовоспалительным эффектом с минимальным риском развития локальных и системных осложнений, чему полностью соответствует препарат Дипроспан®.



Поступила / Received 04.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2021
Принята в печать / Accepted 27.10.2021

Список литературы

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
- Manek N.J., MacGregor A.J. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(2):134–140. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000154215.08986.06>.
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Боль в спине: эпидемиология, этиология, лечение. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.3. Неврология и ревматология):43–47. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bol-v-spine-epidemiologiya-etologiya-lechenie>.
- Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769–781. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>.
- Hoy D.G., Protani M., De R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):783–792. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.019>.
- Dagenais S., Caro J., Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J*. 2008;18(1):8–20. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2007.10.005>.
- Wieser S., Horisberger B., Schmidhauser S., Eisenring C., Brügger U., Ruckstuhl A. et al. Cost of low back pain in Switzerland in 2005. *Eur J Health Econ*. 2011;12(5):455–467. <https://doi.org/10.1007/s10198-010-0258-y>.
- Buchner M., Neubauer E., Zuhlten-Hinguranage A., Schiltenswolf M. Age as a predicting factor in the therapy outcome of multidisciplinary treatment of patients with chronic low back pain: a prospective longitudinal clinical study in 405 patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(3):385–392. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0368-1>.
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
- Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
- Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–273. <https://doi.org/10.5694/mja16.00828>.
- Heuch I., Foss I.S. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *J Physiother*. 2013;59(2):127. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(13\)70166-8](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(13)70166-8).
- Парфенов В.А. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью. *Медицинский совет*. 2019;(1):40–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-40-45>.
- Баринов А.Н., Махинов К.А., Сергиенко Д.А. Острая боль в спине. *Медицинский совет*. 2016;(8):44–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-44-49>.
- Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium Medicum*. 2013;15(9):95–100. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20734187>.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2206>.
- Яхно Н.Н. (ред.). *Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. Клинические рекомендации*. 2-е изд., испр. и доп. М.: ИМА-пресс; 2014. 64 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30574304>.
- Котова О.В., Акарачкова Е.С., Данилов А.Б. Вопросы длительной терапии болевых синдромов. *РМЖ*. 2015;(29):16–18. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Voprosy_dlitelnoy_terapii_bolevykh_sindromov.
- Верткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Консенсус по ведению пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики поликлиник. М.; 2017. 16 с. Режим доступа: <https://rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/консенсус.pdf>.
- Баринов А.Н., Махинов К.А., Сергиенко Д.А. Боль в спине: новые технологии и старые предрассудки. *Фарматека*. 2016;(7):14–21. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32989>.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма. *Современная ревматология*. 2015;9(2):37–50. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-37-50>.
- Парфенов В.А., Головачева В.А. Диагностика и лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):155–159. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000315>.
- Новиков А.Ю., Тихомиров А.Ю., Новиков Ю.О., Тихомиров Р.А. Комплексная реабилитация пациентов при болевом синдроме в нижней части спины. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;14(4):84–87. Режим доступа: https://mvb-bsmu.ru/files/journals/4_2019.pdf.
- Бадюков В.В. Терапия пролонгированными кристаллическими глюкокортикоидами заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):88–92. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2420>.
- Баринов А.Н., Мозолевский Ю.В. Комплексное лечение тоннельных невропатий нижних конечностей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):10–20. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2449>.
- Алексеева Я.В., Юсуфов А.М., Печерей И.О., Алексеев А.В. Юридические аспекты использования интервенционных методов лечения боли в неврологии. *Российский журнал боли*. 2019;18(2):38–45. <https://doi.org/10.25751/RASP.2019.02.19>.
- Кукушкин М.Л. Острая боль в спине: диагностика и лечение. *Нервные болезни*. 2019;(2):46–51. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12104>.
- Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(6):513–520. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0206-6>.
- Edmonds S. Therapeutic targets for osteoarthritis. *Maturitas*. 2009;63(3):191–194. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.03.015>.
- Igarashi A., Kikuchi S., Konno S., Oikawa K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine*. 2004;29(19):2091–2095. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000141265.55411.30>.
- Genevay S., Finckh A., Payer M. et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from

- herniated disc. *Spine*. 2008;33(19):2041–2046. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318183bb86>.
32. Cuellar J.M., Golish S.R., Reuter M.W. et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine*. 2010;10(3):212–218. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2009.12.007>.
 33. McCarberg B. H., Ruoff G.E., Tenzer-Iglesias P., Weil A.J. Diagnosis and treatment of lowback pain because of paraspinal muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med*. 2011;12(4 Suppl.):119–127. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01253.x>.
 34. Lund J.P., Donga R., Widmer C.G., Stohler C.S. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:683–694. <https://doi.org/10.1139/y91-102>.
 35. Roland M. A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech*. 1986;1(2):102–109. [https://doi.org/10.1016/0268-0033\(86\)90085-9](https://doi.org/10.1016/0268-0033(86)90085-9).
 36. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Эффективная терапия острой скелетно-мышечной боли: декскетопрофен. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. 2018;1(1):58–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35407636>.
 37. Яхно Н.Н., Баринов А.Н., Подчуфарова Е.В. Невропатическая и скелетно-мышечная боль. Современные подходы к диагностике и лечению. *Клиническая медицина*. 2008;86(11):9–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12142133>.
 38. Blondell R.D., Azadfar M., Wisniewski A.M. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):766–772. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939498>.
 39. Kroenke K., Krebs E.E., Bair M.J. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(3):206–219. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.12.006>.
 40. Искра Д.А. Боль в спине: от корректной диагностики к патогенетической терапии. *Справочник поликлинического врача*. 2017;5(5):58–62. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2017_spv2017_5/bol-v-spine-ot-korrektnoy-diagnostiki-k-patogeneticheskoy-terapii.
 41. Manchikanti L., Nampiaparampil D.E., Manchikanti K.N., Falco F.J., Singh V., Benyamin R.M. et al. Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Neurol Int*. 2015;6(4 Supp.):194–235. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.156598>.
 42. Сляренко О.В., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Животенко А.П., Дамдинов Б.Б. Консервативное лечение шейно-плечевого синдрома у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(6):32–39. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.6.5>.
 43. Андреев В.В., Баранцевич Е.Р., Сычев А.И. Эффективность применения локальной инъекционной терапии при болевых синдромах пояснично-крестцовой локализации. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2019;26(3):70–77. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-26-3-70-77>.
 44. Byröd G., Otani K., Brisby H., Rydevik B., Olmarker K. Methylprednisolone reduces the early vascular permeability increase in spinal nerve roots induced by epidural nucleus pulposus application. *J Orthop Res*. 2000;18(6):983–987. <https://doi.org/10.1002/jor.1100180619>.
 45. Lundin A., Magnuson A., Axelsson K., Nilsson O., Samuelsson L. Corticosteroids peroperatively diminishes damage to the C-fibers in microscopic lumbar disc surgery. *Spine*. 2005;30(21):2362–2367. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000184685.93424.f0>.
 46. Кошкарёв М.А., Иволгин А.Ф., Фокин Ю.Н., Дыскин Д.Е. Боль как междисциплинарная проблема – современные подходы к комплексному лечению с использованием локальной инъекционной терапии. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2019;1(1):26–31. Режим доступа: https://3hospital.ru/media/newspapers/gospmed_2019_01_01.pdf.
 47. Пизова Н.В., Лаврухин В.В., Носков С.М. Локальная глюкокортикоидная терапия при боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(4):48–51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-116>.
 48. Plaue R., Hinz P. Gelenkinfektionen nach intraartikulärer Corticosteroidtherapie. *Arch Orthop Unfallchir*. 1969;67(2):101–113. <https://doi.org/10.1007/BF00416831>.
 49. Chen M.Y., Tang Y.J., Wang Y.C., Wang C.Z., Yuan C.S., Chen Y. et al. Quantitative determination of betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate in human plasma by UPLC-MS/MS and a bioequivalence study. *Anal Methods*. 2016;8(17):3550–3563. <https://doi.org/10.1039/C6AY00202A>.
 1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
 2. Manek N.J., MacGregor A.J. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(2):134–140. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000154215.08986.06>.
 3. Kotova O.V., Akarachkova E.S. Back pain: epidemiology, etiology, treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.3. Neurology and Rheumatology):43–47. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bol-v-spine-epidemiologiya-etologiya-lechenie>.
 4. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769–781. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>.
 5. Hoy D.G., Protani M., De R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):783–792. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.019>.
 6. Dagenais S., Caro J., Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J*. 2008;18(1):8–20. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2007.10.005>.
 7. Wieser S., Horisberger B., Schmidhauser S., Eisenring C., Brügger U., Ruckstuhl A. et al. Cost of low back pain in Switzerland in 2005. *Eur J Health Econ*. 2011;12(5):455–467. <https://doi.org/10.1007/s10198-010-0258-y>.
 8. Buchner M., Neubauer E., Zahltten-Hinguranage A., Schiltenswolf M. Age as a predicting factor in the therapy outcome of multidisciplinary treatment of patients with chronic low back pain—a prospective longitudinal clinical study in 405 patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(3):385–392. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0368-1>.
 9. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
 10. 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>.
 11. 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>.
 12. Heuch I., Foss I.S. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *J Physiother*. 2013;59(2):127. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(13\)70166-8](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(13)70166-8).
 13. Parfenov V.A. Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;1(1):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-40-45>.
 14. Barinov A.N., Makhinov K.A., Sergienko D.A. Acute back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;8(4):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-44-49>.
 15. Karateev A.E. Diseases of the bone-muscular system in the practice of 2102 doctors of different specialties: the structure of the pathology and the opinion of specialists on the effectiveness of nsaid (preliminary data of epidemiological research-2). *Consilium Medicum*. 2013;15(9):95–100. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20734187>.
 16. Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2206>.
 17. Yakhno N.N. (ed.). *Pain syndrome: pathophysiology, clinical picture, treatment. Clinical guidelines*. 2nd ed. Moscow: IMA-press; 2014. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30574304>.
 18. Kotova O.V., Akarachkova E.S., Danilov A.B. Long-term treatment of pain syndromes. *RMJ*. 2015;29(1):16–18. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/bolevoi_sindrom/Voprosy_dlitelnoy_terapii_bolevykh_sindromov.
 19. Vertkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L., Parfenov V.A., Yakhno N.N. *Consensus on the management of patients with back pain for therapists and general practitioners of polyclinics*. Moscow; 2017. 16 p. (In Russ.) Available at: <https://rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/konsencyc.pdf>.
 20. Barinov A.N., Makhinov K.A., Sergienko D.A. Back pain: new technologies and old prejudices. *Farmateka*. 2016;7(1):14–21. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/r/archive/article/32989>.

21. Karateev A.E., Alekseeva L.I. Analgesic treatment, by using a systemic algorithm. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):37–50. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-37-50>.
22. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(8):155–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000315>.
23. Novikov A.Yu., Tikhomirov A.Yu., Novikov Yu.O., Tikhomirov R.A. Complex rehabilitation of patients with low back pain. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2019;14(4):84–87. (In Russ.) Available at: https://mvb-bsmu.ru/files/journals/4_2019.pdf.
24. Badokin V.V. Locomotor therapy with extended-release crystalline glucocorticoids. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2420>.
25. Barinov A.N., Mozolevsky Y.V. Combination treatment for tunnel neuropathies of the lower extremities. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):10–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2449>.
26. Alekseeva I.V., Usufov A.M., Pecherey I.O., Alekseev A.V. Legal aspects of the use of interventional pain treatment in neurology. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2019;18(2):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.19>.
27. Kukushkin M.L. Acute Back Pain: Diagnosis and Treatment. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2019;2(2):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12104>.
28. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(6):513–520. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0206-6>.
29. Edmonds S. Therapeutic targets for osteoarthritis. *Maturitas*. 2009;63(3):191–194. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.03.015>.
30. Igarashi A., Kikuchi S., Konno S., Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine*. 2004;29(19):2091–2095. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000141265.55411.30>.
31. Genevay S., Finckh A., Payer M. et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine*. 2008;33(19):2041–2046. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318183bb86>.
32. Cuellar J.M., Golish S.R., Reuter M.W. et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine*. 2010;10(3):212–218. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2009.12.007>.
33. McCarberg B. H., Ruoff G.E., Tenzer-Iglesias P., Weil A.J. Diagnosis and treatment of lowback pain because of paraspinous muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med*. 2011;12(4 Suppl.):119–127. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01253.x>.
34. Lund J.P., Donga R., Widmer C.G., Stohler C.S. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:683–694. <https://doi.org/10.1139/y91-102>.
35. Roland M. A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech*. 1986;1(2):102–109. [https://doi.org/10.1016/0268-0033\(86\)90085-9](https://doi.org/10.1016/0268-0033(86)90085-9).
36. Pogozeva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Karateev A.E. Effective therapy of acute musculoskeletal pain: dextketoprofen. *Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya = Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology*. 2018;1(5):58–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35407636>.
37. Yakhno N.N., Barinov A.N., Podchufarova E.V. Neuropathic and musculoskeletal pain. Current approaches to diagnosis and treatment. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2008;86(11):9–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12142133>.
38. Blondell R.D., Azadfar M., Wisniewski A.M. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):766–772. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939498>.
39. Kroenke K., Krebs E.E., Bair M.J. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(3):206–219. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.12.006>.
40. Iskra D.A. Back pain: from correct diagnosis to pathogenetic therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Reference Book*. (In Russ.) 2017;5:58–62 Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2017/spv2017_5/bol-v-spine-ot-korrektnoy-diagnostiki-k-patogeneticheskoy-terapii.
41. Manchikanti L., Nampiaparampil D.E., Manchikanti K.N., Falco F.J., Singh V., Benyamin R.M. et al. Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Neurol Int*. 2015;6(4 Suppl.):194–235. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.156598>.
42. Sklyarenko O.V., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V., Zhivotenko A.P., Daminov B.B. Conservative Treatment of Cervicobrachial Syndrome in Patients with Cervical Osteochondrosis (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(6):32–39. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.6.5>.
43. Andreev V.V., Barantsevich E.R., Sychev A.I. Effectiveness of local injective therapy use for lumbosacral pain syndromes. *Uchenyye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2019;26(3):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-26-3-70-77>.
44. Byröd G., Otani K., Brisby H., Rydevik B., Olmarker K. Methylprednisolone reduces the early vascular permeability increase in spinal nerve roots induced by epidural nucleus pulposus application. *J Orthop Res*. 2000;18(6):983–987. <https://doi.org/10.1002/jor.1100180619>.
45. Lundin A., Magnuson A., Axelsson K., Nilsson O., Samuelsson L. Corticosteroids peroperatively diminishes damage to the C-fibers in microscopic lumbar disc surgery. *Spine*. 2005;30(21):2362–2367. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000184685.93424.f0>.
46. Koshkarev M.A., Ivogin A.F., Fokin N.Yu., Dyskin D.E. Pain as an interdisciplinary problem – current approaches to comprehensive treatment with local injection therapy. *Gospitalnaya meditsina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice*. 2019;1(1):26–31. (In Russ.) Available at: https://3hospital.ru/media/newspapers/gospmed_2019_01_01.pdf.
47. Pizova N.V., Lavrukhin V.V., Noskov S.M. Local glucocorticoid therapy or low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):48–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-116>.
48. Plau R., Hinz P. Gelenkinfektionen nach intraartikulärer Corticosteroidtherapie. *Arch Orthop Unfallchir*. 1969;67(2):101–113. <https://doi.org/10.1007/BF00416831>.
49. Chen M.Y., Tang Y.J., Wang Y.C., Wang C.Z., Yuan C.S., Chen Y. et al. Quantitative determination of betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate in human plasma by UPLC-MS/MS and a bioequivalence study. *Anal Methods*. 2016;8(17):3550–3563. <https://doi.org/10.1039/C6AY00202A>.

Информация об авторах:

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

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

Information about the authors:

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

Современные аспекты лечения различных видов головокружения

Л.М. Антоненко, <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>, luda6917@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Головокружение – одна из самых частых жалоб пациентов в повседневной клинической практике. Распространенность головокружения значительно увеличивается у пациентов старшего возраста. В большинстве случаев головокружение обусловлено патологией периферического отдела вестибулярной системы: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера. Эпизоды повторяющегося вестибулярного головокружения без нарушения слуха могут быть связаны с вестибулярной мигренью, диагностика которой в нашей стране остается на низком уровне.

Разработаны современные схемы лечения пациентов с различными причинами головокружения и неустойчивости. Высокая эффективность достигается при комплексном подходе к ведению пациентов с головокружением, который включает вестибулярную гимнастику, психологические тренинги и лекарственные средства, способствующие уменьшению выраженности и частоты приступов головокружения, а также улучшают вестибулярную компенсацию. Во многих исследованиях показана высокая эффективность низкодозового комбинированного препарата циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг для лечения периферического и центрального головокружения, который хорошо переносится и не замедляет вестибулярную компенсацию. Проводилось сравнение эффективности низкодозового комбинированного препарата циннаризин + дименгидринат и бетагистина дигидрохлорида в лечении пациентов с односторонним вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера и др. заболеваниями периферического и центрального отделов вестибулярной системы. Результаты исследований показали не меньшую эффективность комбинированного препарата циннаризин + дименгидринат в лечении болезни Меньера, чем бетагистина, более выраженное улучшение вестибулярной функции при лечении вестибулярного нейронита комбинированным препаратом, чем бетагистином. Для пациентов с периферической вестибулопатией различной этиологии лечение комбинированным препаратом оказалось более эффективным, чем терапия бетагистином.

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

Для цитирования: Антоненко Л.М. Современные аспекты лечения различных видов головокружения. *Медицинский совет.* 2021;(19):91–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-91-98>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Current aspects of the treatment of different types of vertigo

Lyudmila M. Antonenko, <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>, luda6917@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Dizziness is one of the most frequent complaints of patients in daily clinical practice. The prevalence of vertigo increases significantly in older patients. In most cases, vertigo is caused by pathology of the peripheral vestibular system: benign paroxysmal positional vertigo, vestibular neuronitis, Meniere's disease. Episodes of recurrent vestibular vertigo without hearing loss can be associated with vestibular migraine, a diagnosis of which remains low in our country.

Modern treatment regimens have been developed for patients with various causes of vertigo and unsteadiness. High effectiveness is achieved with a comprehensive approach to the management of patients with vertigo, which includes vestibular exercises, psychological training, and medications that help to reduce the severity and frequency of vertigo attacks and improve vestibular compensation. Many studies have shown high efficacy of the low-dose combination drug cinnarizine 20 mg + dimenhydrinate 40 mg for the treatment of peripheral and central vertigo, which is well tolerated and does not delay vestibular compensation. The efficacy of the low-dose combination drug cinnarizine + dimenhydrinate and betahistine dihydrochloride was compared in the treatment of patients with unilateral vestibular neuronitis, Meniere's disease, and other diseases of the peripheral and central vestibular system. Studies have shown no less efficacy of the combined drug cinnarizine + dimenhydrinate in the treatment of Meniere's disease than of betahistine, a more pronounced improvement in vestibular function in the treatment of vestibular neuronitis with the combined drug than with betahistine. For patients with peripheral vestibulopathy of various etiologies, treatment with the combination drug was more effective than therapy with betahistine.

Keywords: dizziness, instability, vestibular neuritis, Meniere's disease, benign paroxysmal positional vertigo, vestibular migraine

For citation: Antonenko L.M. Current aspects of the treatment of different types of vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-91-98>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Головокружение относится к часто встречающимся в повседневной клинической практике расстройствам [1, 2]. В среднем 30% пациентов в возрасте 60 лет предъявляет жалобы на неустойчивость, которая нередко сопровождается падениями, что значительно снижает качество жизни, а в тяжелых случаях приводит к стойкой утрате трудоспособности [3]. По данным популяционного исследования, проведенного в Германии, число лиц, страдающих головокружением в течение жизни, составило 7,4% от общей численности взрослого населения, причем было отмечено значительное преобладание женщин [4]. В пожилом возрасте отмечается увеличение распространенности головокружения, при этом пациенты обычно испытывают более выраженную неустойчивость, которая нередко усугубляется падениями, что приводит к более тяжелым последствиям, поскольку часто осложняется травмами [3–5]. В настоящее время разработаны эффективные методы лечения различных причин головокружения и неустойчивости – доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ), болезни Меньера, вестибулярного нейронита, вестибулярной мигрени, инсульта в вертебрально-базиллярной артериальной системе. Также большое значение имеет своевременная и правильная диагностика заболеваний, проявляющихся головокружением.

Вестибулярная система является частью системы поддержания равновесия, которая включает в себя афферентное и эфферентное звенья, состоящие из множества компонентов. Выделяют периферическую и центральную части вестибулярной системы. Периферический отдел вестибулярной системы состоит из вестибулярного лабиринта с полукружными каналами и отолитовыми органами и вестибулярной части вестибуло-кохлеарного нерва. Центральная часть включает в себя вестибулярные ядра, расположенные в области ствола головного мозга, связи с ядрами глазодвигательных нервов, обеспечивающие формирование вестибулоокулярного рефлекса, мозжечок, ретикулярную формацию ствола головного мозга, связи с ядрами спинного мозга, с экстрапирамидной, лимбической системами и корой головного мозга [4].

Поражение как центрального, так и периферического отдела вестибулярной системы проявляется головокружением и неустойчивостью. Наиболее частыми причинами поражения периферического отдела вестибулярной системы служат ДППГ, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит. Поражение центрального отдела вестибулярной системы в большинстве случаев обусловлено вестибулярной мигренью, острой цереброваскулярной патоло-

гией ствола головного мозга. В ряде случаев трудности диагностики обусловлены тем, что может быть одновременное поражение как центральных, так и периферических отделов вестибулярной системы в результате воздействия общих патологических факторов, таких как цереброваскулярная патология с развитием микроангиопатии сосудов головного мозга и поражением артерии лабиринта с формированием периферического кохлеовестибулярного синдрома [1]. Большое разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования головокружения, и вариабельность субъективных ощущений пациентов могут затруднять диагностику [1, 6, 7]. Проведенное международное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 4294 пациента с периферическим вестибулярным головокружением, показало, что врачи в 21% не могли определить точную причину головокружения, и оно расценивалось как периферическое вестибулярное головокружение неизвестного происхождения [8]. Поэтому авторы считают целесообразным на начальном этапе использовать симптоматическое лечение для купирования основных проявлений поражения вестибулярной системы, таких как головокружение, тошнота, рвота, а затем подключать патогенетическую терапию [8]. В настоящее время широко используются такие вестибулярные супрессанты, как дименгидринат, прометазин, диазепам и лоразепам. Дименгидринат блокирует гистаминовые и холинергические рецепторы в центральных отделах вестибулярной системы, преимущественно в вестибулярных ядрах. Режим дозирования индивидуальный, средняя суточная доза составляет 150–200 мг. При более тяжелых приступах головокружения, сопровождающихся многократной рвотой, целесообразно использовать парентеральные формы вестибулярных супрессантов, таких как прометазин в суточной дозе 50–75 мг или диазепам в дозе 10 мг внутримышечно однократно. При непрекращающейся рвоте можно добавить препараты с выраженным противорвотным действием: 6,5–18,5 мг тиетилперазина в сутки внутримышечно или ректально, 20–60 мг домперидона в сутки сублингвально, 50 мг скополамина в сутки внутримышечно, 10–30 мг метоклопрамида в сутки внутрь, внутримышечно или внутривенно, 4–8 мг ондансетрона в суточной дозе сублингвально или внутримышечно. Симптоматическая терапия назначается в остром периоде вестибулярного расстройства при вестибулярном нейроните, инсульте в вертебрально-базиллярном бассейне или в период рецидива заболевания при болезни Меньера, ДППГ [1, 7, 9, 10]. В качестве патогенетической терапии используются препараты различных фармакологических классов: блокаторы кальциевых каналов (цин-

наризин, флунаризин), экстракта Гинкго Билоба, аналоги гистамина (бетагистина дигидрохлорид), диуретики (ацетазоламид), кортикостероиды и препараты, улучшающие кровообращение (пентоксифиллин) [11–17].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО 20 МГ ЦИННАРИЗИНА И 40 МГ ДИМЕНГИДРИНАТА, В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

Высокую эффективность в лечении головокружения показал комбинированный препарат Арлеверт®, содержащий 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината. Это препарат с двойным механизмом действия, обусловленным входящими в состав компонентами, которые усиливают действие друг друга. Циннаризин оказывает непосредственное влияние на периферический отдел вестибулярного анализатора за счет блокады кальциевых каналов, он снижает приток кальция в волосковые клетки вестибулярного аппарата, уменьшая чувствительность волосковых клеток к вестибулярным стимулам [16–21]. Дименгидринат обладает антигистаминным и холинолитическим действием на рецепторы центральных отделов вестибулярной системы, уменьшает выраженность головокружения и тошноты [16–21].

Проведенное международное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и переносимости низкодозового комбинированного препарата циннаризина и дименгидрината для лечения головокружения с активным и плацебо контролем в параллельных группах в амбулаторных условиях, которое включало 246 пациентов и проводилось на протяжении 4 нед., показало, что низкодозовый комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг высоко эффективен и хорошо переносится у пациентов с вестибулярным головокружением центрального и/или периферического генеза. Комбинированный препарат достоверно эффективнее снижал выраженность головокружения по сравнению с плацебо или отдельно назначаемыми циннаризином и дименгидрином в более высоких дозах – 50 мг и 100 мг соответственно [19].

С целью определения возможности воспроизведения в повседневной клинической практике высокой эффективности и переносимости комбинированного препарата циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг, о которой сообщалось в ходе контролируемых клинических испытаний, в Германии было проведено проспективное открытое неинтервенционное исследование. В исследование приняли участие 1275 пациентов с периферическим, центральным и смешанным головокружением, средний возраст которых составил 61 год, а большинство участников исследования были женщины, что соответствует типичной популяции больных с головокружением [4, 19, 22]. После лечения комбинированным препаратом циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг отмечалось «очень выраженное улучшение» у 40%, «выраженное улучшение» у 45% пациентов, 13% участников исследования отметили

«небольшое улучшение» и 2% пациентов не отметили улучшения [23]. В ходе исследования ни у одного пациента не было отмечено ухудшения состояния здоровья. У 4,2% пациентов на фоне приема комбинированного препарата циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг были отмечены несерьезные нежелательные явления в виде сонливости/усталости, сухости во рту, тошноты и головной боли, которые в большинстве случаев имели легкую или умеренную интенсивность [23]. Важно отметить, что прием комбинированного препарата практически не влиял на уровень артериального давления. Это исследование показало, что комбинированный препарат, содержащий низкие дозы циннаризина и дименгидрината, у пациентов с периферическим, центральным и смешанным головокружением эффективно уменьшает выраженность не только самого головокружения, но и ассоциированные симптомы, такие как тошнота и рвота. На основании результатов исследования авторы сделали вывод о благоприятном профиле эффективности и безопасности комбинированного препарата циннаризина и дименгидрината в лечении головокружения в условиях повседневной клинической практики, который может быть использован как препарат первой линии терапии у пациентов с головокружением различного генеза [23].

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПРИЧИН ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

ДППГ по данным различных исследований относится к самым частым причинам периферического вестибулярного головокружения, которое преимущественно возникает в возрастной группе 50–70 лет, хотя может развиваться в любом возрасте [1–8, 10, 24, 25]. Женщины болеют в среднем в 2 раза чаще, чем мужчины [1, 6, 7, 24, 25]. Заболевание обусловлено попаданием в полукружные каналы вестибулярного лабиринта отолитовых частиц (кристаллов карбоната кальция), которые свободно перемещаются в полости канала или фиксируются на куполе ампулярного рецептора [1, 6, 7]. Клинически ДППГ проявляется приступами вращательного головокружения длительностью до нескольких минут, которые провоцируются изменением положения головы. Характерно развитие приступа головокружения при повороте в постели с боку на бок, вставании после сна, наклоне вперед или запрокидывании головы назад. Причины развития и рецидивирования ДППГ до конца не изучены. Факторами риска могут быть метаболические нарушения, обусловленные снижением в организме уровня гидроксивитамина Д, избытком паратормона при патологии паращитовидных желез [26–28]. Выделяют идиопатическую форму ДППГ, которая встречается в 90% случаев и симптоматическую, которая может быть осложнением черепно-мозговой травмы, воспалительных заболеваний лабиринта и вестибулярного нерва [1, 6, 7, 24, 25]. Симптоматическая форма одинаково часто встречается у представителей обоего пола, не зависит от возраста, может встречаться у детей и составляет не более 10% всех случаев ДППГ [1, 6, 7, 24, 25].

Типичный приступ ДППГ часто сопровождается вегетативными реакциями (тошнота, рвота, подъем артериального давления), что обуславливает необходимость использования средств симптоматической терапии, таких как демингидринат натрия, а также препаратов с более выраженным противорвотным эффектом (тиэтилперазин, метоклопрамид). В настоящее время разработаны эффективные методы лечения ДППГ, к которым относятся проведение лечебных маневров, выполняемых врачом, а также обучение пациентов самостоятельному выполнению упражнений Брандта – Дароффа. В процессе проведения маневра отолиты из полукружных каналов лабиринта перемещаются в область преддверия, где происходит более быстрое их растворение. Выполнение лечебных маневров способствует регрессу симптомов ДППГ в течение недели в 90% случаев [1, 6, 7, 24, 25, 29, 30]. Методы медикаментозной терапии ДППГ используются для уменьшения симптомов раздражения вестибулярного лабиринта, в частности в процессе выполнения упражнений Брандта – Дароффа, и для ускорения процесса восстановления вестибулярной функции. Препаратами выбора могут быть бетагистина гидрохлорид, демингидринат натрия и низкодозовый комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг (Арлеверт®) [11, 13–15, 31]. Бетагистина гидрохлорид уменьшает ощущение головокружения и ускоряет процесс вестибулярной компенсации. Он рекомендуется в дозе 48 мг/сут в течение 2–3 мес., что в некоторых случаях позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания [11, 13–15, 31]. Демингидринат натрия и низкодозовый комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг (Арлеверт®) эффективно уменьшают выраженность головокружения и сопутствующих вегетативных симптомов, таких как тошнота и рвота, причем комбинированный препарат более эффективен, чем монотерапия демингидринатом натрия [18–20, 23]. Для профилактики рецидивов ДППГ у пациентов с низким уровнем гидроксивитамина Д целесообразно проводить медикаментозную коррекцию уровня витамина Д. В ряде исследований было показано, что частота рецидивирования ДППГ увеличивается у пациентов с более низким уровнем гидроксивитамина Д [32, 33]. В 2016 г. были опубликованы результаты сравнения выраженности головокружения по визуальной аналоговой шкале головокружения (ВАШ-г) в группах пациентов с ДППГ с медикаментозной коррекцией дефицита гидроксивитамина Д и пациентов с ДППГ с дефицитом гидроксивитамина Д без медикаментозной коррекции. Это исследование показало, что при применении в лечении ДППГ наряду с проведением лечебных маневров препаратов для восполнения уровня гидроксивитамина Д в течение 6 мес. частота рецидивирования значительно снизилась и средняя интенсивность головокружения по ВАШ-г достоверно уменьшилась, тогда как в группе пациентов с некоррегированным дефицитом гидроксивитамина Д лечебные маневры давали кратковременный эффект, а затем ДППГ снова рецидивировало, поэтому через 6 мес. наблюдения достоверных различий средней

интенсивности головокружения по ВАШ-г не было получено [34].

Болезнь Меньера относится к одной из самых частых причин спонтанного рецидивирующего головокружения вращательного характера [1, 5, 22, 35]. Начало болезни приходится обычно на возраст 30–50 лет, мужчины и женщины болеют одинаково часто [1, 5, 7, 22, 35]. Патогенез данного заболевания недостаточно изучен, считается, что симптомы болезни Меньера возникают в результате развития эндолимфатического гидропса (водянки) лабиринта, обусловленного повышением давления эндолимфы в эндолимфатическом мешке. Клиническая картина заболевания характеризуется развитием рецидивирующих приступов вестибулярного головокружения длительностью до нескольких часов, шумом в ушах и прогрессирующим снижением слуха по типу нейросенсорной тугоухости преимущественно на низкие частоты [1, 5, 7, 22, 35].

Терапия болезни Меньера включает в себя препараты для купирования острого приступа головокружения и профилактическое лечение для предупреждения повторения эпизодов головокружения и прогрессирования тугоухости. Для купирования острого приступа головокружения применяют вестибулярные супрессанты – дименгидринат, прометазин, диазепам и лоразепам. При тяжелых затяжных приступах с многократной рвотой используют парентеральное введение вестибулярных супрессантов и противорвотных средств (тиэтилперазин, скополамин, метоклопрамид). Для профилактического лечения целесообразно назначение бессолевой диеты (ограничение соли до 1–1,5 г/сут), курсовой прием диуретиков, таких как триамтерен в суточной дозе 150–250 мг в первой половине дня или ацетазоламид в суточной дозе 250–500 мг утром. Во многих странах для лечения болезни Меньера одобрен бетагистина гидрохлорид, который обычно применяют в суточной дозе 48 мг от нескольких месяцев до года [10–15]. Лечение бетагистина гидрохлоридом приводит к уменьшению количества приступов вестибулярного головокружения, уменьшает их выраженность [11, 14]. Проведенные исследования сравнения эффективности лечения бетагистином и низкодозовым комбинированным препаратом циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг (Арлеверт®) показали, что комбинированный препарат не уступал по эффективности бетагистину при лечении болезни Меньера [36–38]. Комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг (Арлеверт®) при болезни Меньера назначают по 1 таблетке 3 раза в день обычно в течение месяца, при необходимости курс лечения может быть продолжен.

Вестибулярный нейронит характеризуется развитием острого приступа сильного вращательного головокружения с тошнотой, рвотой, шаткостью и падением при ходьбе. Длительность головокружения варьирует от нескольких часов до нескольких дней, резко усиливается при движении головы и сопровождается спонтанным горизонтально-ротаторным нистагмом, направлен-

ным в сторону здорового уха. Также характерным проявлением заболевания служит осциллопия – иллюзия движения окружающих предметов. После прекращения острого приступа головокружения у пациентов длительно (от нескольких недель до нескольких месяцев) сохраняется неустойчивость с отклонением в сторону пораженного вестибулярного нерва [1, 6, 7, 39]. Обсуждается этиологическая связь вестибулярного нейронита с вирусным поражением, в пользу чего могут свидетельствовать случаи возникновения заболевания после перенесенной вирусной инфекции, а также часто выявляемое повышение титров антител к вирусу простого герпеса, однако до настоящего времени отсутствуют достоверные подтверждения этой теории [1, 6, 7, 24]. Лечение вестибулярного нейронита в остром периоде складывается из использования препаратов для симптоматической терапии: вестибулярных супрессантов и противорвотных средств, а также назначения глюкокортикоидов, которые при начале терапии в первые 3 дня заболевания способствуют ускорению восстановления вестибулярной функции [40]. Используют метилпреднизолон в начальной дозе 100 мг/сут 3–5 дней с последующим снижением дозы препарата на 20 мг/сут каждые 2–3 дня. Лечение бетагистином гидрохлоридом в суточной дозе 48 мг способствует уменьшению выраженности головокружения, но при этом препарат не вызывает угнетение вестибулярной функции и не тормозит процессы вестибулярной компенсации [1, 7, 11–13, 24]. Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование сравнения терапевтической эффективности низкодозового комбинированного препарата циннаризина и дименгидриата (Арлеверт®) с бетагистином при вестибулярном нейроните, которое включало 62 пациента, рандомизированных по группам и получавших либо циннаризин 20 мг/дименгидриат 40 мг в виде комбинированного препарата, либо бетагистин 16 мг, в обоих случаях 3 раза в сутки в течение 4 нед. Оценивались выраженность головокружения и сопутствующих симптомов, данные постурографии, электронистагмографии, битемальной калорической пробы и пробы на вращение. Оценка проводилась исходно в остром периоде вестибулярного нейронита через 1 неделю и через 4 недели. Это исследование показало, что Арлеверт® способствует значительному уменьшению выраженности головокружения и сопутствующих симптомов в течение первой недели. Отмечался почти полный регресс симптомов через 4 нед. терапии. Эффективность комбинированного препарата была более выражена, чем при применении бетагистина. При этом не было отмечено замедления вестибулярной компенсации при применении комбинированного препарата по сравнению с бетагистином по данным калорической пробы и пробы на вращение [41]. Во многих исследованиях доказана высокая эффективность вестибулярной реабилитации в лечении вестибулярного нейронита, ее необходимо начинать уже через 3–4 дня после начала заболевания [1, 7, 24, 39, 42].

Вестибулярная мигрень – одна из наиболее распространенных причин эпизодического головокружения центрального генеза [43, 44]. Типичный приступ головокружения при вестибулярной мигрени длится от нескольких минут до нескольких часов, может сопровождаться тошнотой, иногда рвотой, фото- и фонофобией. Часто приступ головокружения сопровождается головной болью, но иногда головная боль может отсутствовать. Лечение вестибулярной мигрени проводится в соответствии с общими принципами терапии пациентов с мигренью. Показана эффективность золмитриптана для купирования острого приступа вестибулярной мигрени [45]. Для профилактики приступов вестибулярной мигрени показали свою эффективность бета-блокаторы и топирамат [46]. При частых и тяжелых приступах вестибулярной мигрени для профилактического лечения могут быть показаны ламотриджин, флунаризин, венлафаксин, препараты вальпроевой кислоты [46, 47]. Проведенное исследование показало эффективность и безопасность венлафаксина, флунаризина и вальпроевой кислоты в профилактике вестибулярной мигрени. Было показано, что венлафаксин и вальпроевая кислота больше, чем флунаризин, способствовали уменьшению числа приступов головокружения, а вальпроевая кислота оказалась менее эффективной для уменьшения тяжести головокружения, чем венлафаксин и флунаризин [47]. Показана эффективность ацетозоламида в суточной дозе 250 мг для профилактического лечения тяжелых и частых приступов вестибулярной мигрени, при этом уменьшалась выраженность приступов и их частота [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы лечения и реабилитации головокружения позволяют добиться полного регресса симптомов вестибулярных расстройств у большинства пациентов. Сочетание медикаментозных методов лечения с вестибулярной реабилитацией, включающей аппаратные методы реабилитации на стабиллографической платформе, способствует более быстрому и полному восстановлению вестибулярной функции.

Таким образом, в настоящее время разработаны высокоэффективные методы лечения многих причин центрального и периферического головокружения. Результат лечения различных причин головокружения зависит от своевременности и точности диагностики, а также использования современных высокоэффективных препаратов в сочетании с немедикаментозными терапевтическими методиками. Высокую эффективность в лечении головокружения периферического, центрального и смешанного генеза показал низкодозовый комбинированный препарат, содержащий циннаризин 20 мг и дименгидриат 40 мг (Арлеверт®), при этом не было отмечено замедления вестибулярной компенсации на фоне лечения этим препаратом у пациентов с односторонним вестибулярным нейронитом [18–20, 41].



Поступила / Received 26.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
Принята в печать / Accepted 19.10.2021

Список литературы

- Brandt T, Dieterich M, Strupp M. *Vertigo and Dizziness – Common Complaints*. 2nd ed. London: Springer; 2013. <https://dx.doi.org/10.1007/b138527>.
- Walther L.E. Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017;16:Doc02. <https://doi.org/10.3205/cto000141>.
- Luxon L.M. Evaluation and management of the dizzy patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4 Suppl):iv45–iv52. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055285>.
- Neuhauser H.K., Radtke A., von Brevern M., Lezius F., Feldmann M., Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2118–2124. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2118>.
- Neuhauser H.K., Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol*. 2009;29(5):473–481. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241043>.
- Brandt T. *Vertigo. Its Multisensory Syndromes*. London: Springer; 1999. 504 p. Available at: <https://springer.com/gp/book/9783540199342>.
- Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. *Головокружение: диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки*. М.: МИА; 2011. 190 с.
- Agus S., Benecke H., Thum C., Strupp M. Clinical and demographic features of vertigo: findings from the REVERT registry. *Front Neurol*. 2013;4(48):1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00048>.
- Venail F., Biboulet R., Mondain M., Uziel A. A protective effect of 5-HT₃ antagonist against vestibular deficit? Metoclopramide versus ondansetron at the early stage of vestibular neuritis: A pilot study. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129(2):65–68. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2011.10.006>.
- Замерград М.В. Современные методы медикаментозного лечения вестибулярных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(3):92–95. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-412>.
- Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J Vestib Res*. 2013;23(3):139–151. <https://doi.org/10.3233/VES-130496>.
- Mira E., Guidetti G., Ghilardi L., Fattori B., Malannino N., Maiolino L. et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(2):73–77. <https://doi.org/10.1007/s00405-002-0524-4>.
- Della Pepa C., Guidetti G., Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26(4):208–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18236637>.
- Nauta J.J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(5):887–897. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2596-8>.
- Muridin L., Hussain K., Schilder A.G. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD010696. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010696.pub2>.
- Arab S.F., Düwel P., Jüngling E., Westhofen M., Lückhoff A. Inhibition of voltage-gated calcium currents in type II vestibular hair cells by cinnarizine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;369:570–575. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0936-3>.
- Hamann K.F. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. *HNO*. 2007;55:258–263. <https://doi.org/10.1007/s00106-006-1440-5>.
- Bognar-Steinberg I., Baumann W., Skurczynski W., Kessler L. Treatment of vestibular vertigo: comparison of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg with the 2.5-fold higher dosed active drugs in monotherapy. *Arch Sensol Neurotol Sci Pract*. 2012;7:1–13. Available at: <https://neurotology.org/archives/662>.
- Pytel J., Nagy G., Toth A., Spellenberg S., Schwarz M., Repassy G. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Ther*. 2007;29(1):84–98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.01.010>.
- Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotný M. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo. A double-blind, randomized clinical study. *Clin Drug Investig*. 2005;25:377–389. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
- Scholtz A.W., Schwarz M., Baumann W., Kleinfeldt D., Scholtz H.J. Treatment of vertigo due to acute unilateral vestibular loss with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate: a double-blind, randomized, parallel-group clinical study. *Clin Ther*. 2004;26(6):866–877. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
- Xue H., Chong Y., Jiang Z.D., Liu Z.L., Ding L., Yang S.L. et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98(16):1227–1230. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.008>.
- Scholtz A.W., Ilgner J., Loader B., Pritschow B.W., Weisshaar G. Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(9–10):341–347. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0905-5>.
- Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):56–60. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-56-60>.
- Лебедева Н.В., Замерград М.В., Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Диагностика и лечение больных с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением в повседневной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):57–61. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789157-61>.
- Parham K., Leonard G., Feinn R.S., Lafreniere D., Kenny A.M. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2834–2839. <https://doi.org/10.1002/lary.24162>.
- Yu S., Liu F., Cheng Z., Wang Q. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: A systematic review. *BMC Neurol*. 2014;14(1):110. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-110>.
- Беденко А.С., Антоненко Л.М., Баринев А.Н. Нарушения метаболизма в патогенезе различных причин головокружения и неустойчивости. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(6):605–608. <https://doi.org/10.15690/vramn1244>.
- Brandt T., Huppert D., Hecht J., Karch C., Strupp M. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(2):160–163. <https://doi.org/10.1080/00016480500280140>.
- Fife T.D. Benign paroxysmal positional vertigo. *Semin Neurol*. 2009;29(5):500–508. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241041>.
- Benecke H., Pérez-Garrigues H., Bin Sidek D., Uloziene I., Kuessner D., Sondag E., Theeuwes A. Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: experience in the OSVaLD study. *Int Tinnitus J*. 2010;16(1):14–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21609908>.
- Büki B., Ecker M., Jünger H., Lundberg Y.W. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. *Med Hypotheses*. 2013;80(2):201–204. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.11.029>.
- Rhim G.I. Serum Vitamin D and Long-term Outcomes of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(3):273–278. <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00381>.
- Sheikhzadeh M., Lotfi Y., Mousavi A., Heidari B., Monadi M., Bakhshi E. Influence of supplemental vitamin D on intensity of benign paroxysmal positional vertigo: A longitudinal clinical study. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(2):93–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27386060>.
- Gates G.A. Ménière's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*. 2006;17(1):16–26. <https://doi.org/10.3766/jaaa.17.1.3>.
- Novotný M., Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Ménière's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J*. 2002;8(2):115–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14763223>.
- Novotný M., Bognar-Steinberg I., Baumann W. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Ménière's disease: post hoc non-inferiority analysis of a prospective, randomized, double-blind study. *Arch Sensol Neurotol Sci Pract*. 2011;6. Available at: <https://neurotology.org/archives/649>.
- Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B., Medzhidieva D., Ryazantsev S.V., Paschinin A. et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2019;39(11):1045–1056. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6>.
- Парфенов В.А. Вестибулярный нейронит. *Медицинский совет*. 2021;2(2):31–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-31-36>.
- Fishman J.M., Burgess C., Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD008607. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008607.pub2>.
- Scholtz A.W., Steindl R., Burchardi N., Bognar-Steinberg I., Baumann W. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig*.

2012;32(6):387–399. <https://doi.org/10.2165/11632410-000000000-00000>.

42. Hillier S.L., McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD005397. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005397.pub3>.
43. Formeister E.J., Rizk H.G., Kohn M.A., Sharon J.D. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018;39(8):1037–1044. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001900>.
44. Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019;37(4):695–706. <https://doi.org/10.1016/j.NCL.2019.06.003>.
45. Neuhauser H., Radtke A., von Brevern M., Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled

trial. *Neurology*. 2003;60(5):882–883. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.000049476.40047.a3>.

46. Perez A., Jardine D., Gille T., Conley G. Topiramate for the Management of Vestibular Migraine. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 149(2 Suppl.):P238–P238. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599813496044a291>.
47. Liu F., Ma T., Che X., Wang Q., Yu S. The Efficacy of Venlafaxine, Flunarizine, and Valproic Acid in the Prophylaxis of Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2017;8:524. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00524>.
48. Çelebisoy N., Gökçay F., Karahan C., Bilgen C., Kirazlı T., Karapolat H., Köse T. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):2947–2951. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3874-4>.

References

1. Brandt T., Dieterich M., Strupp M. *Vertigo and Dizziness – Common Complaints*. 2nd ed. London: Springer; 2013. <https://dx.doi.org/10.1007/b138527>.
2. Walther L.E. Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017;16:Doc02. <https://doi.org/10.3205/cto000141>.
3. Luxon L.M. Evaluation and management of the dizzy patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4 Suppl):iv45–iv52. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055285>.
4. Neuhauser H.K., Radtke A., von Brevern M., Lezius F., Feldmann M., Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2118–2124. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2118>.
5. Neuhauser H.K., Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol*. 2009;29(5):473–481. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241043>.
6. Brandt T. *Vertigo. Its Multisensory Syndromes*. London: Springer; 1999. 504 p. Available at: <https://springer.com/gp/book/9783540199342>.
7. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки. М.: МИА; 2011. 190 с. (In Russ.)
8. Agus S., Benecke H., Thum C., Strupp M. Clinical and demographic features of vertigo: findings from the REVERT registry. *Front Neurol*. 2013;4(48):1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00048>.
9. Venail F., Biboulet R., Mondain M., Uziel A. A protective effect of 5-HT₃ antagonist against vestibular deficit? Metoclopramide versus ondansetron at the early stage of vestibular neuritis: A pilot study. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129(2):65–68. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2011.10.006>.
10. Zamergrad M.V. Current drug treatments for vestibular disorders. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(3):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-412>.
11. Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J Vestib Res*. 2013;23(3):139–151. <https://doi.org/10.3233/VES-130496>.
12. Mira E., Guidetti G., Ghilardi L., Fattori B., Malannino N., Maiolino L. et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(2):73–77. <https://doi.org/10.1007/s00405-002-0524-4>.
13. Della Pepa C., Guidetti G., Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26(4):208–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18236637>.
14. Nauta J.J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(5):887–897. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2596-8>.
15. Murdin L., Hussain K., Schilder A.G. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD010696. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010696.pub2>.
16. Arab S.F., Düwel P., Jüngling E., Westhofen M., Lückhoff A. Inhibition of voltage-gated calcium currents in type II vestibular hair cells by cinnarizine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;369:570–575. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0936-3>.
17. Hamann K.F. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. *HNO*. 2007;55:258–263. <https://doi.org/10.1007/s00106-006-1440-5>.
18. Bogner-Steinberg I., Baumann W., Skurczyński W., Kessler L. Treatment of vestibular vertigo: comparison of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg with the 2.5-fold higher dosed active drugs in monotherapy. *Arch Sensol Neurotol Sci Pract*. 2012;7:1–13. Available at: <https://neurootology.org/archives/662>.
19. Pytel J., Nagy G., Toth A., Spellenberg S., Schwarz M., Repassy G. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Ther*. 2007;29(1):84–98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.01.010>.
20. Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotný M. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo. A double-blind, randomized clinical study. *Clin Drug Investig*. 2005;25:377–389. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
21. Scholtz A.W., Schwarz M., Baumann W., Kleinfeldt D., Scholtz H.J. Treatment of vertigo due to acute unilateral vestibular loss with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate: a double-blind, randomized, parallel-group clinical study. *Clin Ther*. 2004;26(6):866–877. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
22. Xue H., Chong Y., Jiang Z.D., Liu Z.L., Ding L., Yang S.L. et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98(16):1227–1230. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.008>.
23. Scholtz A.W., Ilgner J., Loader B., Pritschow B.W., Weisshaar G. Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(9-10):341–347. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0905-5>.
24. Parfenov V.A., Antonenko L.M. Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-56-60>.
25. Lebedeva N.V., Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Antonenko L.M. Diagnosis and treatment of benign paroxysmal positional vertigo in common clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(1):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789157-61>.
26. Parham K., Leonard G., Feinn R.S., Lafreniere D., Kenny A.M. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2834–2839. <https://doi.org/10.1002/lary.24162>.
27. Yu S., Liu F., Cheng Z., Wang Q. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: A systematic review. *BMC Neurol*. 2014;14(1):110. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-110>.
28. Bedenko A.S., Antonenko L.M., Barinov A.N. Metabolic disorders in the pathogenesis of various causes of dizziness and instability. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(6):605–608. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1244>.
29. Brandt T., Huppert D., Hecht J., Karch C., Strupp M. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(2):160–163. <https://doi.org/10.1080/00016480500280140>.
30. Fife T.D. Benign paroxysmal positional vertigo. *Semin Neurol*. 2009;29(5):500–508. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241041>.
31. Benecke H., Pérez-Garrigues H., Bin Sidek D., Uloziene I., Kuessner D., Sondag E., Theeuwes A. Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: experience in the OSValD study. *Int Tinnitus J*. 2010;16(1):14–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21609908>.
32. Büki B., Ecker M., Jünger H., Lundberg Y.W. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. *Med Hypotheses*. 2013;80(2):201–204. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.11.029>.
33. Rhim G.I. Serum Vitamin D and Long-term Outcomes of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(3):273–278. <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00381>.
34. Sheikhzadeh M., Lotfi Y., Mousavi A., Heidari B., Monadi M., Bakhshi E. Influence of supplemental vitamin D on intensity of benign paroxysmal

- positional vertigo: A longitudinal clinical study. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(2):93–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27386060>.
35. Gates G.A. Ménière's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*. 2006;17(1):16–26. <https://doi.org/10.3766/jaaa.17.1.3>.
 36. Novotný M., Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Ménière's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J*. 2002;8(2):115–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14763223>.
 37. Novotný M., Bogner-Steinberg I., Baumann W. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Ménière's disease: post hoc non-inferiority analysis of a prospective, randomized, double-blind study. *Arch Sensol Neurotol Sci Pract*. 2011;6. Available at: <https://neurotology.org/archives/649>.
 38. Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B., Medzhidieva D., Ryazantsev S.V., Paschinin A. et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2019;39(11):1045–1056. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6>.
 39. Parfenov V.A. Vestibular neuronitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-31-36>.
 40. Fishman J.M., Burgess C., Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD008607. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008607.pub2>.
 41. Scholtz A.W., Steindl R., Burchardi N., Bogner-Steinberg I., Baumann W. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(6):387–399. <https://doi.org/10.2165/11632410-000000000-00000>.
 42. Hillier S.L., McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD005397. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005397.pub3>.
 43. Formeister E.J., Rizk H.G., Kohn M.A., Sharon J.D. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018;39(8):1037–1044. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001900>.
 44. Lempert T., von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019;37(4):695–706. <https://doi.org/10.1016/j.NCL.2019.06.003>.
 45. Neuhauser H., Radtke A., von Brevern M., Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(5):882–883. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000049476.40047.a3>.
 46. Perez A., Jardine D., Gille T., Conley G. Topiramate for the Management of Vestibular Migraine. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 149(2 Suppl):P238–P238. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599813496044a291>.
 47. Liu F., Ma T., Che X., Wang Q., Yu S. The Efficacy of Venlafaxine, Flunarizine, and Valproic Acid in the Prophylaxis of Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2017;8:524. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00524>.
 48. Çelebisoy N., Gökçay F., Karahan C., Bilgen C., Kirazlı T., Karapolat H., Köse T. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):2947–2951. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3874-4>.

Информация об авторе:

Антоненко Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; luda6917@yandex.ru

Information about the author:

Lyudmila M. Antonenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; luda6917@yandex.ru

Коррекция нарушений сна у пациентов с тригеминальными вегетативными цефалгиями

Н.В. Ващенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>, nina.vashch@gmail.com

А.М. Ужахов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>, alihan.uzhakhoff@gmail.com

Ю.Э. Азимова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>, azimova.j@mail.ru

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

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

³ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Резюме

Тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ) редко встречаются в популяции, однако это наиболее интенсивные первичные головные боли, которые резко ограничивают работоспособность и социальную активность пациентов. В данной статье представлены современная классификация ТВЦ на основании международной классификации головной боли 3-го пересмотра и ключевые отличия между видами ТВЦ, показаны патофизиологические механизмы развития приступов – роль тригемино-васкулярной системы, вегетативной нервной системы, гипоталамуса и блуждающего нерва и их связь с циклами сна и бодрствования. Также рассмотрены нарушения сна, которые могут возникать у пациентов с ТВЦ, усугубляя течение заболевания, и роль мелатонина, гипоталамуса и супрахиазматического ядра в этих изменениях. В дополнение к этому описана современная терапия кластерной головной боли, к которой относятся терапия приступа (применение триптанов и высокопоточного кислорода) и профилактическая терапия (верапамил, литий, топирамат), рекомендации по времени прекращения профилактической терапии. Также приведены имеющиеся данные по мелатонину и новым методам лечения, таким как моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду (CGRP) и нейромодуляция, включающая в себя две наиболее перспективные методики: неинвазивную стимуляцию блуждающего нерва и микроstimуляцию крылонебного ганглия. В заключение представлен клинический случай пациента с хронической кластерной головной болью на профилактической терапии верапамилом, которому дополнительно был назначен препарат мелатонина, на фоне чего интенсивность боли и частота приступов значительно снизились, что существенно улучшило качество жизни пациента.

Ключевые слова: тригеминальные вегетативные цефалгии, кластерная головная боль, нарушения сна, мелатонин, профилактическая терапия

Для цитирования: Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Азимова Ю.Э. Коррекция нарушений сна у пациентов с тригеминальными вегетативными цефалгиями. *Медицинский совет*. 2021;(19):100–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-100-108>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep disturbance management in patients with trigeminal autonomic cephalalgias

Nina V. Vashchenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>, nina.vashch@gmail.com

Alikhan M. Uzhakhov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>, alihan.uzhakhoff@gmail.com

Julia E. Azimova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>, azimova.j@mail.ru

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

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

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Abstract

Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs) are rare but are the most intense primary headaches that severely limit patients' ability to work and be socially active. This article reviews the modern classification of TACs, based on the International Classification of Headache Disorders-3, and the key differences between TAC types, as well as the pathophysiological mechanisms – the role of the trigeminovascular system, autonomic nervous system, hypothalamus and vagus nerve – and their relation to circadian rhythms. The sleep disturbances that can occur in patients with TACs, exacerbating the course of the disease, and the role of melatonin, hypothalamus and suprachiasmatic nucleus in these conditions are also discussed. In addition, current therapies for cluster headache are described, which include acute therapy and prophylactic therapy, with recommendations regarding the timing of prophylactic therapy discontinuation. The review also includes the available data on melatonin as well as new therapies such as CGRP monoclonal antibodies and neuromodulation, which includes the two most promising techniques: non-invasive vagus nerve stimulation and sphenopalatine ganglion microstimulation. Furthermore, the authors present the clinical case of a patient with chronic cluster headache, which was significantly reduced in frequency and intensity when melatonin was added to the therapy.

Keywords: trigeminal autonomic cephalgia, cluster headache, sleep disorders, melatonin, preventive therapy

For citation: Vashchenko N.V., Uzhakhov A.M., Azimova Ju.E. Sleep disturbance management in patients with trigeminal autonomic cephalgias. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-100-108>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Головная боль – самая распространенная жалоба, с которой пациенты обращаются к неврологам [1]. Все головные боли, согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3), подразделяются на первичные и вторичные [2].

Вторичные головные боли – это симптоматические боли при системных заболеваниях и поражениях структур головы или шеи. Их распространенность увеличивается с возрастом. Часто такие боли имитируют первичные головные боли, поэтому важно проводить неврологический осмотр каждого пациента и направлять на дообследование при наличии определенныхстораживающих симптомов – «красных флагов». Наиболее частыми причинами вторичных головных болей являются субарахноидальное кровоизлияние, гигантоклеточный артериит, опухоли центральной нервной системы [3].

Первичные головные боли – самостоятельные неврологические заболевания. Среди них отдельно выделяют трудно диагностируемые и плохо поддающиеся лечению тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ). Это группа из 5 видов головных болей: кластерная головная боль, пароксизмальная гемикрания, гемикрания континуа, кратковременная односторонняя невралгическая головная боль с инъектированием конъюнктивы и слезотечением (КОНКС), кратковременная односторонняя невралгическая головная боль с краниальными вегетативными симптомами (КОНВС) [4].

Все эти головные боли объединяет односторонний характер и ипсилатеральное наличие вегетативных сим-

птомов. При этом каждая головная боль из этой группы имеет свою частоту, длительность и лечение. Подробные характеристики приведены в *табл. 1*.

В МКГБ-3 было внесено несколько изменений в разделе ТВЦ:

1. Гемикрания континуа теперь классифицируется как ТВЦ.
2. Изменилось представление об определении хронических ТВЦ (не включая гемикранию континуа) – периоды ремиссии должны быть продолжительностью менее 3 мес.
3. Из списка вегетативных краниальных симптомов исключены покраснение и отек уха на ипсилатеральной по отношению к боли стороне.

В настоящий момент известно, что самой частой формой ТВЦ является кластерная головная боль (КГБ). Ее распространенность составляет 124 случая на 100 000 человек [5]. Далее следует пароксизмальная гемикрания (4 случая на 100 000 человек) [6], еще реже встречается КОНКС/КОНВС (1,2 на 100 000) [7]. В мире на данный момент описано всего несколько сотен случаев гемикрания континуа [6].

В этой статье нами будут подробно рассмотрены патогенез ТВЦ, их связь с циркадными ритмами и возможности лечения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Считается, что ТВЦ затрагивают как минимум 3 системы мозга: вегетативную, тригеминоваскулярную и гипоталамус. Появляются доказательства того, что блуждающий нерв также может иметь значение в патогенезе ТВЦ.

● **Таблица 1.** Сравнительные характеристики тригеминальных вегетативных цефалгий

● **Table 1.** Comparative characteristics of trigeminal autonomic cephalgia

	Кластерная головная боль	Пароксизмальная гемикрания	КОНКС/КОНВС	Гемикрания континуа
Пол (Ж:М)	1:5–7	1:1	1:2	2:1
Характер боли	Острая/колющая/ пульсирующая высокой интенсивности	Острая/колющая/ пульсирующая средней/высокой интенсивности	Острая/колющая/ пульсирующая высокой интенсивности	Обычно тупая с разной степенью интенсивности
Частота атак	1–8 в сутки	5–40 в сутки	1–200 в сутки	Постоянно
Длительность атак	15–180 мин	2–30 мин	1–600 сек	Может быть ежедневной
Ажитация/беспокойство	В >90% случаев	В >70% случаев	В >60% случаев	В >60% случаев
Вегетативные симптомы	Есть	Есть	Есть	Появляются при обострениях
Суточная периодичность	Характерна	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Тригеминоваскулярная система

Тригеминоваскулярная система – это система восприятия лицевой боли. Ее анатомической составляющей является зрительная ветвь тройничного нерва, которая получает информацию от лба, глаза, твердой мозговой оболочки и крупных сосудов черепа. Затем волокна тройничного нерва объединяются и заканчиваются в каудальной части ядра тройничного нерва, тесно связанной с дорсальными рогами верхних шейных сегментов спинного мозга. Здесь эта система имеет связи с т. н. нейроматриксом боли, совокупностью корковых и подкорковых областей, участвующих в обработке боли [4].

Известно, что полное рассечение тройничного нерва у пациентов с хронической кластерной головной болью приводит к уменьшению боли у 10 из 13 пациентов в серии случаев [8]. Точно так же стимуляция затылочного нерва, которая активирует задние рога спинного мозга, показала себя многообещающей при хронической кластерной головной боли [9, 10]. Изменения есть и в нейроматриксе боли при кластерной головной боли [11].

Сигнальные молекулы тригеминоваскулярной системы включают в себя кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP), вещество P, гипоталамический аденилатциклазу-активирующий полипептид-38 (ГААП-38) и нейрокинин-А [12]. Повышение уровней CGRP [13] и ГААП-38 [14] наблюдалось во время приступа кластерной головной боли.

Вегетативная нервная система

Верхнее слюноотделительное ядро, расположенное в мосту мозга, отдает парасимпатические волокна к крылонебному узлу, который иннервирует кожу лица, слезную железу и придаточные пазухи носа. Между тригеминоваскулярной системой и вегетативной нервной системой существует связь в виде тригеминовегетативного рефлекса. При этом афферентная часть этого рефлекса представлена тройничным нервом, а эфферентная – лицевым или большим каменистым нервом [15]. Считается, что тригеминовегетативный рефлекс играет важную роль в механизме кластерной головной боли [11].

При этом для ТВЦ характерны гиперактивация парасимпатической и снижение активности симпатической нервной системы. Прямым доказательством вовлечения вегетативной системы является то, что радиочастотная абляция и стимуляция крылонебного ганглия показали свою эффективность и используются для лечения кластерной головной боли [10, 16, 17]. Кроме того, кислород, который является средством неотложной терапии кластерной головной боли, снижает активность клеток тригеминоцervикального комплекса, которые активируются верхним слюноотделительным ядром [18].

Сигнальные молекулы вегетативной системы включают в себя вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и ГААП-38. Повышение уровня ВИП отмечалось во время кластерной атаки [13].

Гипоталамус

Гипоталамус – это совокупность ядер, которые участвуют во многих регуляторных процессах, включая эндо-

кринные, метаболические и лимбические функции. При кластерной головной боли сначала возбуждаются нейроны гипоталамуса, а затем возбуждение переходит на тройничный нерв и вегетативную нервную систему [19].

Доказательства вовлечения гипоталамуса получены из исследований функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), показывающих активацию заднего гипоталамуса во всех ТВЦ во время приступа [20–22]. Гипоталамус соединяется с вегетативной системой через паравентрикулярное ядро [19], а с тригеминоваскулярной системой – по неизвестному механизму. Возможно, орексин, продуцируемый латеральным гипоталамусом, модулирует нейроны ядра тройничного нерва, и поэтому глубокая стимуляция задних отделов гипоталамуса активирует ядро тройничного нерва [23]. Кроме того, многие пациенты с кластерной головной болью говорят о предсказуемой суточной ритмичности своих головных болей [24].

Под контролем гипоталамуса в организме находятся гормоны гипофиза, ВИП, орексин, кортикостероиды и мелатонин. При кластерной головной боли изменяется активность пролактина, соматотропного и тиреотропного гормонов, тестостерона. Как уже отмечалось выше, уровень ВИП, медиатора вегетативной системы, увеличивается во время кластерной атаки [13]. Кортикостероиды и мелатонин, циркадные биомаркеры для дневного и ночного времени, соответственно, снижаются у пациентов с кластерной головной болью [4].

Блуждающий нерв

Не так давно было продемонстрировано, что неинвазивная стимуляция блуждающего нерва – эффективное средство лечения кластерной головной боли и, возможно, при пароксизмальной гемикрании и гемикрании континуа [25, 26]. Хотя точное участие блуждающего нерва в ТВЦ неясно, его стимуляция может модулировать боль в ядре тройничного нерва. Ядро одиночного пути, которое получает сигналы от волокон блуждающего нерва, имеет прямые связи как с гипоталамусом, так и с верхним слюноотделительным ядром [4].

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ ТРИГЕМИНАЛЬНЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ ЦЕФАЛГИЯХ

Среди всех ТВЦ именно кластерная головная боль связана с нарушением сна. Было показано, что в кластерный период пациенты сообщают о низком качестве сна. В частности, было продемонстрировано, что уровень мелатонина влияет на приступы КГБ [27].

Мелатонин синтезируется в шишковидной железе и участвует в регуляции циркадных ритмов, включающих в себя засыпание и поддержание сна. Секреция мелатонина повышается в темноте и подавляется при свете, этот процесс регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса [28].

Механизм действия мелатонина при головных болях неизвестен и может отличаться в зависимости от вида головной боли. Так, рассматривается влияние мелатонина

на гипоталамус при кластерной головной боли, во время которой с помощью функциональной МРТ была продемонстрирована активация гипоталамуса во время приступов [20].

Примечательно, что рецепторы мелатонина (MT1 и MT2) находятся в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [24], поэтому, возможно, существует прямое действие экзогенного мелатонина на гипоталамус. В кластерный период пик выброса эндогенного мелатонина может притупляться или даже отсутствовать [29, 30].

В литературе ведутся дискуссии о существовании связи между КГБ и фазой быстрого сна, в частности, имеются наблюдательные исследования, в которых сообщается, что приступы КГБ обычно происходят через 60–90 мин после засыпания [31]. Однако не так давно с помощью полисомнографии было подтверждено, что этой связи нет [32].

Предполагается, что при первичных головных болях гипоталамус выполняет функцию переключающего механизма. Нарушение гипоталамической системы может привести к дестабилизации про- и антиноцицептивного воздействия и активации тригеминального вегетативного рефлекса, что также влияет на сон. Было высказано предположение, что постепенное прогрессирование от эпизодической к хронической КГБ, которое происходит у некоторых пациентов, может быть связано с таким изменением, что приводит к потере связи с фазой быстрого сна [19].

Главные циркадные часы нашего организма расположены в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ). Высвобождая мелатонин из шишковидной железы, СХЯ управляет общим ритмом организма [33].

Среди пациентов с хронической КГБ преобладает ранний хронотип («жаворонки»), что предполагает связь между хронотипом и более тяжелой формой КГБ. Течение эпизодической КГБ ухудшается при сокращении длительности сна. Качество сна снижается как при эпизодической, так и при хронической кластерной головной боли, вероятно, в связи с их предсказуемыми ночными приступами. Изменения режима сна были связаны с приступами головной боли почти у одной трети пациентов [34, 35].

Качество сна в большей степени страдает у пациентов с хронической КГБ, чем у пациентов с эпизодической КГБ. Эта разница, очевидно, связана с количеством ночей с кластерными атаками, но нельзя исключить и другие факторы. Вероятнее всего, кластерная головная боль влияет на качество, характер и ритм сна, а не наоборот [34]. В то же время изучена связь между кластерной головной болью и сном с помощью полисомнографии. Ученые пришли к выводу, что нарушение сна скорее связано с продолжающимся или медленно восстанавливающимся нарушением сна вне эпизода кластерной головной боли, чем с процессом, связанным с самими приступами кластерной головной боли. Тем не менее точная причинно-следственная связь в настоящий момент до конца не ясна [36]. Также известно, что посменная работа, которая нарушает ритм сна, связана с эпизодической КГБ. Вероятно, что пациентам с КГБ будет полезен структурированный регулярный распорядок дня [35, 37].

Польза же от мелатонина при головной боли может не зависеть от влияния на сон или гипоталамус, потому что модели на животных и данные на людях продемонстрировали также противовоспалительные и антиноцицептивные свойства мелатонина [30]. Наконец, мелатонин и индометацин имеют общую индоловую структуру, что может сделать его эффективным при индометацин-чувствительных головных болях [38].

Сравнительно благоприятная сторона мелатонина – профиль эффективности и безопасности, по сравнению с индометацином, делает его препаратом выбора. Побочные эффекты мелатонина обычно незначительны и легки даже при высоких дозах. К наиболее частым из них относятся повышенная утомляемость и головокружение [39–41].

ТЕРАПИЯ КЛАСТЕРНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

В настоящее время лечение кластерной головной боли в большей степени основано на эмпирических данных, а не на четком понимании биологических механизмов, лежащих в основе заболевания [42, 43]. Лекарственная терапия при кластерной головной боли демонстрирует частоту плацебо-эффекта около 30%, аналогично тому, что наблюдается при лечении мигрени [44].

В целом лечение кластерной головной боли можно разделить на два вида: терапию для купирования отдельных приступов и профилактическую терапию, направленную на предотвращение повторных приступов в течение кластерного периода. Так как терапия для купирования не сокращает продолжительность кластерного периода, профилактическую терапию следует начинать незамедлительно после начала приступов кластерной головной боли при эпизодической КГБ [45].

Терапия приступа

Доказанными методами купирования кластерной головной боли являются использование подкожного суматриптана, интраназального суматриптана и золмитриптана, высокопоточного кислорода через специальную маску. Двойные слепые рандомизированные исследования эффективности триптанов показали, что после подкожной инъекции суматриптана 6 мг через 15 мин боль проходила у 74% пациентов в группе суматриптана и у 26% пациентов в группе плацебо [46]. Через 30 мин после применения интраназальных спреев головная боль проходила в 47% случаев при применении суматриптана 20 мг и в 18% в группе плацебо; при применении золмитриптана 10 мг у 62% пациентов в группе плацебо – у 21% [46–48]. К сожалению, подкожные и интраназальные формы не доступны в Российской Федерации, в связи с чем пациенты могут использовать таблетированные формы. Высокопоточный кислород особенно полезен для пациентов с более чем двумя приступами в день, но иногда он может быть менее удобен, чем суматриптан. Лекарственные препараты, используемые для купирования приступов кластерной головной боли, представлены в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Лекарственные препараты для купирования приступов кластерной головной боли

● **Table 2.** Drugs for cluster headache relief

Препараты, МНН	Дозировки, мг
Суматриптан подкожный*	6
Суматриптан интраназальный*	20
Золмитриптан интраназальный*	5-10
Таблетированные препараты	
Суматриптан	100
Элетриптан	40
Золмитриптан	5

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; * – препарат не доступен в РФ.

Промежуточная терапия

Пациенты могут использовать временные меры в ожидании терапевтического эффекта от профилактического лечения. Такая промежуточная терапия также может помочь пациентам с эпизодической кластерной головной болью с короткой длительностью кластерного периода. Для этого может быть использован пероральный преднизолон, однако его следует принимать с осторожностью, учитывая длинный список побочных эффектов и цикличность кластерной головной боли: пациенты с эпизодической кластерной головной болью нуждаются в длительных курсах терапии обычно 1–2 раза в год в зависимости от частоты кластеров. Поэтому курс применения преднизолона должен быть кратковременным (2–3 нед.) во избежание развития нежелательных явлений.

Чтобы избежать кумулятивных побочных эффектов кортикостероидов, возможно проводить пациентам одностороннюю блокаду большого затылочного нерва [49–53], используя 80 мг метилпреднизолона с 2 мл 2%-ного лидокаина. Это уменьшает частоту и тяжесть головных болей, иногда этого достаточно для того, чтобы пациенты смогли перенести кластерный период. В среднем эффект может длиться 4 нед. [49], а инъекцию большого затылочного нерва можно повторить через 3 мес.

Профилактическая терапия

Верапамил. Золотым стандартом профилактической терапии кластерной головной боли является Верапамил, который широко признан в качестве препарата первой линии. Его эффект неоднократно подтверждался в клинических исследованиях [50–52]. Начальная дозировка обычно составляет 80 мг три раза в день с последующим увеличением на 80 мг каждые 2 нед. в зависимости от клинического эффекта; максимальная рекомендуемая доза составляет 320 мг 3 раза в день.

Лечащие врачи должны знать, что в среднем у одного из пяти пациентов, принимающих Верапамил, может развиться сердечная аритмия, брадикардия или удлинение интервала PR [54]. Поэтому рекомендуется проводить базовую ЭКГ в 12 отведениях перед началом лечения,

а затем через 10 дней после каждого повышения дозы. После достижения стабильной дозы ЭКГ следует проводить раз в 1–2 мес., а затем каждые 6 мес. Имеются сообщения об отсроченном начале ЭКГ-аномалий до 2 лет после приема стабильной поддерживающей дозы Верапамила [55]. Другие менее серьезные побочные эффекты терапии Верапамилем включают запор и отек ног [54].

Как только очередной кластер закончился, пациент должен постепенно отменять Верапамил, чтобы затем вообще прекратить его прием. При возобновлении приема Верапамила для последующих кластеров обычно нет необходимости в ретитрации; при условии, что исходная ЭКГ в норме, пациентам можно возобновить прием препарата в дозе, которая была эффективна во время последнего приступа.

Литий. Данные по литию ограничены, однако он, как правило, используется в качестве терапии второй линии, а также при хронической, чем при эпизодической кластерной головной боли, но его потенциальное влияние на функцию щитовидной железы и риск нарушения диуреза могут осложнить и ограничить его применение [56].

Топирамат. Данные об эффективности топирамата в профилактике кластерной головной боли ограничиваются открытым исследованием с использованием высоких доз (100–200 мг/д), в котором сообщалось о хорошей эффективности у более чем 2/3 пациентов [57]. Побочные эффекты являются основным препятствием для применения топирамата, в частности, это замедление когнитивных функций, тератогенность, нефролитиаз и сниженное настроение, а также потенциальное влияние топирамата на эффективность оральных контрацептивов, что может быть существенным фактором при выборе профилактического средства [58].

Мелатонин. Мелатонин в дозировке 10 мг на ночь может помочь предотвратить приступы эпизодической кластерной головной боли. Благодаря приемлемому профилю побочных эффектов мелатонин по-прежнему широко используется для профилактики кластерной головной боли в дозах от 10 до 25 мг в вечернее время [9, 30, 59, 60].

Когда прекращать профилактическую терапию

Не существует четких рекомендаций относительно того, как долго продолжать пероральную профилактическую терапию. Общепринято, что профилактическая терапия должна продолжаться в течение 4 нед. после того, как приступы утихнут, о чем свидетельствует отсутствие даже легких приступов или реакции на триггеры.

Опыт пациентов в отношении предыдущих приступов может помочь принять решение о прекращении профилактической терапии при эпизодической кластерной головной боли [56]. Важно прекращать профилактическое лечение после каждого кластера при эпизодической кластерной головной боли, а не просто продолжать его, учитывая широкий спектр побочных эффектов, а также возможность потери эффективности.

НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ

Нейромодуляция является возможным дополнительным вариантом для лечения кластерной головной боли у пациентов, у которых пероральная профилактическая терапия либо неэффективна, либо противопоказана. Учитывая имеющиеся данные, мы сосредоточимся на двух методах нейромодуляции: неинвазивная стимуляция блуждающего нерва и микростимуляция крылонебного ганглия.

НЕИНВАЗИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Устройство для неинвазивной стимуляции блуждающего нерва показало эффективность в купировании приступов эпизодической кластерной головной боли при ипсилатерной стимуляции нерва в течение 2 мин [25, 61, 62].

Профилактический эффект был продемонстрирован в проспективном обсервационном исследовании, в котором почти у 75% пациентов наблюдалось общее улучшение [61]. Аналогичные результаты были получены при хронической кластерной головной боли в открытом рандомизированном исследовании с использованием устройства для стимуляции в качестве дополнительного лечения с применением односторонней трехкратной стимуляции по 2 мин два раза в день [63].

Микростимуляция крылонебного ганглия

Небольшой имплантируемый стимулятор в крылонебную ямку показал эффективность в прерывании острых кластерных приступов в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании для медикаментозно рефрактерных хронических кластерных головных болей [17]. Исследование показало профилактический эффект от стимуляции крылонебного ганглия у трети пациентов, участвовавших в исследовании, снижение частоты приступов в среднем на 83% по сравнению с исходным уровнем в долгосрочном наблюдении [64].

Как и любая другая хирургическая процедура, имплантация стимулятора сопряжена с рисками, наиболее распространенными из которых являются сенсорные нарушения, послеоперационная боль и отек, которые были легкими или умеренными и прошли в течение 2–3 мес. [65]. Решение о проведении операции должно приниматься междисциплинарной командой специалистов совместно с пациентом.

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду

CGRP повышается при спонтанных и вызванных нитроглицерином кластерных приступах [13]. Кроме того, его инфузия может вызвать приступ у пациентов с эпизодической кластерной головной болью, но только во время кластерного периода [66].

На сегодняшний день только галканезумаб доказал эффективность в снижении количества еженедельных

приступов кластерной головной боли при эпизодической кластерной головной боли в плацебо-контролируемом исследовании [67]. Эти результаты не были воспроизведены при хронической кластерной головной боли, а также в исследовании у пациентов с эпизодической и хронической кластерной головной болью не показал эффективность фреманезумаб [68–70].

Ниже представлено клиническое наблюдение пациента с хронической кластерной головной болью, комплексная терапия которого включала использование препарата мелатонина Соннован®.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У 40-летнего мужчины в течение 8 лет наблюдается мучительная головная боль в правой орбитальной и затылочной областях. Впервые боль появилась, когда пациенту было 32 года, и после этого не прекращалась более чем на 2 нед. Продолжительность приступа головной боли составляла от 2 до 3 ч, приступы возникали 2–3 раза в день, причем один приступ всегда возникал через 40 мин после засыпания. Боль сопровождалась ипсилатеральным слезотечением, птозом, заложенностью носа и ринореей. Тошнота, рвота, фонофобия и фотофобия отсутствовали. Головные боли провоцировались алкоголем и недостатком сна. МРТ головного мозга, которую пациент проводил полгода назад, и неврологический осмотр на приеме были в норме. С самого начала у пациента была хроническая головная боль с некоторыми периодами без головной боли, но никогда более чем 2 нед., что позволило установить диагноз «хроническая кластерная головная боль». Прием преднизолона обычно помогал на 1–2 нед. Верапамил 640 мг давал некоторое облегчение тяжести приступов на короткий период. На фоне приема верапамила в данной дозировке пациент обратился в клинику для подбора дополнительной терапии в связи с недостаточным эффектом верапамила и невозможностью увеличить дозировку. Ранее пациенту проводилась блокада затылочного нерва и терапия топираматом без положительного эффекта.

В связи с ежедневными приступами головной боли после засыпания пациенту был дополнительно назначен препарат Соннован® 3 мг по 3 таблетки за 30–40 мин до сна в качестве дополнительной профилактической терапии хронической кластерной головной боли. Комплексная терапия принесла немедленное облегчение боли, при этом как дневные, так и ночные приступы головной боли полностью исчезали. Головные боли не повторялись до настоящего времени; пациент не испытывает головной боли уже 8 мес. и продолжает прием препарата. В связи с выраженным положительным эффектом на фоне применения верапамила и препарата Соннован® пациент не планирует отменять прием лекарств в ближайшее время, опасаясь возвращения боли. Принимая во внимание возможный механизм действия мелатонина при кластерных головных болях, пациенту не рекомендована отмена препаратов в ближайшее время.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали случай пациента с хронической кластерной головной болью, который отметил положительный эффект на фоне приема препарата Соннован® в дозе 9 мг перед сном. Доза, использованная в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [59], составляла 10 мг; мы использовали 9 мг, поскольку в Российской Федерации доступны таблетки по 3 мг. Учитывая имеющиеся данные о вовлеченности гипоталамуса в патогенез кластерных головных болей, а также данные о положительном эффекте мелатонина при кластерных головных болях, назначение препарата Соннован® в данном клиническом случае было оправданно в связи с высоким профилем безопасности.

Улучшение также могло быть вызвано эффектом плацебо, или у пациента могла спонтанно наступить ремиссия, однако наиболее вероятно, что положительный эффект связан с терапевтическим эффектом мелатонина. Хроническая кластерная головная боль может очень трудно поддаваться лечению, и мелатонин может быть

вспомогательным средством для профилактического лечения кластерной головной боли. Мелатонин, по-видимому, предотвращает не только ночные, но и дневные кластерные приступы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точный диагноз имеет ключевое значение в лечении ТВЦ. Кластерная головная боль является единственной ТВЦ, четко ассоциированной с циклом «сон – бодрствование» и нарушениями сна. Лечение кластерной головной боли быстро меняется, появляются новые варианты лечения, более специфичные для кластерной головной боли, однако актуальными остаются препараты, которые могут оказывать положительный эффект, имея при этом широкий профиль безопасности. В связи с этим препарат Соннован® является актуальным средством выбора для профилактической терапии кластерной головной боли.



Поступила / Received 03.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2021
Принята в печать / Accepted 10.10.2021

Список литературы / References

- Jensen R., Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354–361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70062-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0).
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Sharma T.L. Common Primary and Secondary Causes of Headache in the Elderly. *Headache.* 2018;58(3):479–484. <https://doi.org/10.1111/head.13252>.
- Burish M.J., Rozen T.D. Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Neurol Clin.* 2019;37(4):847–869. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.001>.
- Russell M.B. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol.* 2004;3(5):279–283. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00735-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00735-5).
- Sjaastad O., Antonaci F. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): A review of the clinical manifestations. *Cephalalgia.* 1989;29(10):648–656. <https://doi.org/10.1177/0333102489009s10107>.
- Williams M.H., Broadley S.A. SUNCT and SUNA: Clinical features and medical treatment. *J Clin Neurosci.* 2008;15(5):526–534. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.09.006>.
- Jarrar R.G., Black D.F., Dodick D.W., Davis D.H. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology.* 2003;60(8):1360–1362. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055902.23139.16>.
- Robbins M.S., Starling A.J., Pringsheim T.M., Becker W.J., Schwedt T.J. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache.* 2016;56(7):1093–1096. <https://doi.org/10.1111/head.12866>.
- Robbins M.S., Robertson C.E., Kaplan E., Ailani J., Charleston L., Kuruvilla D. et al. The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache. *Headache.* 2016;56(2):240–258. <https://doi.org/10.1111/head.12729>.
- May A., Schwedt T.J., Magis D., Pozo-Rosich P., Evers S., Wang S.J. Cluster headache. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:18006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.6>.
- Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>.
- Goadsby P.J., Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache nEuroptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain.* 1994;117(Pt 3):427–434. <https://doi.org/10.1093/brain/117.3.427>.
- Tuka B., Szabó N., Tóth E., Kincses Z.T., Párdutz Á., Szok D. et al. Release of PACAP-38 in episodic cluster headache patients – An exploratory study. *J Headache Pain.* 2016;17(1):69. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0660-7>.
- Goadsby P.J. Pathophysiology of cluster headache: A trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):251–257. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00104-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00104-7).
- Sanders M., Zuurmond W.W. A. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: A 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg.* 1997;87(6):876–880. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.6.0876>.
- Schoenen J., Jensen R.H., Lantéri-Minet M., Láinez M.J.A., Gaul C., Goodman A.M. et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia.* 2013;33(10):816–830. <https://doi.org/10.1177/0333102412473667>.
- Akerman S., Holland P.R., Lasalandra M.P., Goadsby P.J. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents: Harold G. Wolff lecture award winner. *Headache.* 2009;49(8):1131–1143. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01501.x>.
- Holland P.R., Goadsby P.J. Cluster headache, hypothalamus, and orexin. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(2):147–154. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0025-x>.
- May A., Bahra A., Büchel C., Frackowiak R.S.J., Goadsby P.J. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet.* 1998;352(9124):275–278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)02470-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02470-2).
- Matharu M.S., Cohen A.S., Frackowiak R.S.J., Goadsby P.J. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol.* 2006;59(3):535–545. <https://doi.org/10.1002/ana.20763>.
- Matharu M.S., Cohen A.S., McGonigle D.J., Ward N., Frackowiak R.S., Goadsby P.J. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache.* 2004;44(8):747–761. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04141.x>.
- May A., Leone M., Boecker H., Sprenger T., Juergens T., Bussone G., Tolle T.R. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci.* 2006;26(13):3589–3593. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4609-05.2006>.
- Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster Headache in the United States of America: Demographics, Clinical Characteristics, Triggers, Suicidality, and Personal Burden. *Headache.* 2012;52(1):99–113. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02028.x>.
- Goadsby P.J., de Coi I.F., Silver N., Tyagi A., Ahmed F., Gaul C. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia.* 2018;38(5):959–969. <https://doi.org/10.1177/0333102417744362>.
- Program Abstracts: The 59th Annual American Headache Society Meeting. *Headache.* 2017;57 Suppl. 3:113–226. <https://doi.org/10.1111/head.13102>.

27. Ferini-Strambi L., Galbiati A., Combi R. Sleep disorder-related headaches. *Neural Sci.* 2019;40(Suppl 1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03837-z>.
28. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997;336(3):186–195. <https://doi.org/10.1056/nejm199701163360306>.
29. Barloese M., Jennum P., Knudsen S., Jensen R. Cluster headache and sleep, is there a connection? A review. *Cephalalgia.* 2012;32(6):481–491. <https://doi.org/10.1177/0333102412441090>.
30. Gelfand A.A., Goadsby P.J. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. *Headache.* 2016;56(8):1257–1266. <https://doi.org/10.1111/head.12862>.
31. Waldenlind E., Gustafsson S.A., Ekblom K., Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(2):207–213. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.2.207>.
32. Lund N.L.T., Snoer A.H., Petersen A.S., Beske R.P., Jennum P.J., Jensen R.H., Barloese M.C.J. et al. Disturbed sleep in cluster headache is not the result of transient processes associated with the cluster period. *Eur J Neurol.* 2019;26(2):290–298. <https://doi.org/10.1111/ene.13820>.
33. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:517–549. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>.
34. de Coo I.F., van Oosterhout W.P.J., Wilbrink L.A., van Zwet E.W., Ferrari M.D., Wroczynski R. Chronobiology and Sleep in Cluster Headache. *Headache.* 2019;59(7):1032–1041. <https://doi.org/10.1111/head.13567>.
35. Ofte H.K., Tronvik E., Alstadhaug K.B. Lack of association between cluster headache and PER3 clock gene polymorphism. *J Headache Pain.* 2016;17:18. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0611-3>.
36. Lund N.L.T., Snoer A.H., Petersen A.S., Beske R.P., Jennum P.J., Jensen R.H., Barloese M.C.J. et al. Disturbed sleep in cluster headache is not the result of transient processes associated with the cluster period. *Eur J Neurol.* 2019;26(2):290–298. <https://doi.org/10.1111/ene.13820>.
37. Ofte H.K., Berg D.H., Bekkelund S.I., Alstadhaug K.B. Insomnia and periodicity of headache in an arctic cluster headache population. *Headache.* 2013;53(10):1602–1612. <https://doi.org/10.1111/head.12241>.
38. Gitto E., Aversa S., Salpietro C.D., Barberi I., Arrigo T., Trimarchi G. et al. Pain in neonatal intensive care: Role of melatonin as an analgesic antioxidant. *J Pineal Res.* 2012;52(3):291–295. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00941.x>.
39. Gonzalez R., Sanchez A., Ferguson J.A., Balmer C., Daniel C., Cohn A., Robinson W.A. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma Res.* 1991;1(4):237–243. <https://doi.org/10.1097/00008390-199111000-00003>.
40. Alstadhaug K.B., Odeh F., Salvesen R., Bekkelund S.I. Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2010;75(17):1527–1532. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f9618c>.
41. Gonçalves A.L., Ferreira A.M., Ribeiro R.T., Zukerman E., Cipolla-Neto J., Peres M.F. P. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1127–1132. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313458>.
42. Tepper D.E. Cluster headache. *Headache.* 2015;55(5):757–758. <https://doi.org/10.1111/head.12574>.
43. May A. Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *J Neurol.* 2003;250(11):1273–1278. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0241-y>.
44. Nilsson Remahl A.I. M., Laudon Meyer E., Cordonnier C., Goadsby P.J. Placebo response in cluster headache trials: A review. *Cephalalgia.* 2003;23(7):504–510. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00531.x>.
45. Obermann M., Holle D., Naegel S., Burmeister J., Diener H.C. Pharmacotherapy options for cluster headache. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(8):1177–1184. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1040392>.
46. Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of Acute Cluster Headache with Sumatriptan. *N Engl J Med.* 1991;325(5):322–326. <https://doi.org/10.1056/nejm199108013250505>.
47. Cittadini E., May A., Straube A., Evers S., Bussone G., Goadsby P.J. Effectiveness of Intranasal Zolmitriptan in Acute Cluster Headache. *Arch Neurol.* 2006;63(11):1537. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.11.nct60002>.
48. van Vliet J.A., Bahra A., Martin V., Ramadan N., Aurora S.K., Mathew N.T. et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2003;60(4):630–633. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000046589.45855.30>.
49. Ambrosini A., Vandenheede M., Rossi P., Aloï F., Sauli E., Pierelli F., Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: A double-blind placebo-controlled study. *Pain.* 2005;118:92–96. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.015>.
50. Afridi S.K., Shields K.G., Bhola R., Goadsby P.J. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. *Pain.* 2006;122(1-2):126–129. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.016>.
51. Leroux E., Valade D., Taifas I., Vicaut E., Chagnon M., Roos C., Ducros A. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):891–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70186-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70186-7).
52. Gantenbein A.R., Lutz N.J., Riederer F., Sándor P.S. Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia.* 2012;32(8):630–634. <https://doi.org/10.1177/0333102412443335>.
53. Lambru G., Abu Bakar N., Stahlhut L., McCulloch S., Miller S., Shanahan P., Matharu M.S. Greater occipital nerve blocks in chronic cluster headache: A prospective open-label study. *Eur J Neurol.* 2014;21(2):338–343. <https://doi.org/10.1111/ene.12321>.
54. Cohen A.S., Matharu M.S., Goadsby P.J. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology.* 2007;69(7):668–675. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267319.18123.d3>.
55. Lanteri-Minet M., Silhol F., Piano V., Donnet A. Cardiac safety in cluster headache patients using the very high dose of verapamil (≥720 mg/day). *J Headache Pain.* 2011;12(2):173–176. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0289-x>.
56. Becker W.J. Cluster headache: Conventional pharmacological management. *Headache.* 2013;53(7):1191–1196. <https://doi.org/10.1111/head.12145>.
57. Leone M., Dodick D., Rigamonti A., D'Amico D., Grazi L., Mea E., Bussone G. Topiramate in cluster headache prophylaxis: An open trial. *Cephalalgia.* 2003;23(10):1001–1002. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00665.x>.
58. Pascual J., Láinez M.J. A., Dodick D., Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: A review – CME. *Headache.* 2007;47(1):81–89. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00653.x>.
59. Leone M., D'Amico D., Moschiano F., Fraschini F., Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia.* 1996;16(7):494. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1607494.x>.
60. Pringsheim T., Magnoux E., Dobson C.F., Hamel E., Aubé M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: A pilot study. *Headache.* 2002;42(8):787–792. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02181.x>.
61. Nesbitt A.D., Marin J.C. A., Tompkins E., Ruttledge M.H., Goadsby P.J. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology.* 2015;84(12):1249–1253. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001394>.
62. Silberstein S.D., Mechtler L.L., Kudrow D.B., Calhoun A.H., McClure C., Saper J.R. et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache.* 2016;56(8):1317–1332. <https://doi.org/10.1111/head.12896>.
63. Gaul C., Diener H.C., Silver N., Magis D., Reuter U., Andersson A. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and ACute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia.* 2016;36(5):534–546. <https://doi.org/10.1177/0333102415607070>.
64. Jürgens T.P., Barloese M., May A., Láinez J.M., Schoenen J., Gaul C. et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia.* 2017;37(5):423–434. <https://doi.org/10.1177/0333102416649092>.
65. Barloese M., Petersen A., Stude P., Jürgens T., Jensen R.H., May A. Sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache, results from a large, open-label European registry. *J Headache Pain.* 2018;19(1):6. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0828-9>.
66. Vollesen A.L. H., Snoer A., Beske R.P., Guo S., Hoffmann J., Jensen R.H., Ashina M. Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:1187–1197. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1675>.
67. Martínez J.M., Goadsby P.J., Dodick D.W., Bardos J.N., Myers Oakes T.M., Millen B.A. et al. Study CGAL: a placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache: results from the 8-week double-blind treatment phase. *Cephalalgia.* 2018;38:148–149.
68. Dodick D.W., Goadsby P.J., Lucas C., Jensen R., Bardos J.N., Martínez J.M. et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia.* 2020;40(9):935–948. <https://doi.org/10.1177/0333102420905321>.
69. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TEV-48125 (Fremanezumab) for the Prevention of Episodic Cluster Headache (ECH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046>.
70. A Study Comparing the Efficacy and Safety of TEV-48125 (Fremanezumab) for the Prevention of Chronic Cluster Headache (CCH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338>.

Информация об авторах:

Ващенко Нина Владимировна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; невролог, Университетская клиника головной боли, 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; nina.vashch@gmail.com

Ужахов Алихан Магомедович, аспирант лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; alihan.uzhakhoff@gmail.com

Азимова Юлия Эдвардовна, д.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; azimova.j@mail.ru

Information about the authors:

Nina V. Vashchenko, Postgraduate Student, Neurology and Neurosurgery department; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; nina.vashch@gmail.com

Alikhan M. Uzhakhov, Postgraduate Student, Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; alihan.uzhakhoff@gmail.com

Julia E. Azimova, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic, 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; Leading Researcher, Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; azimova.j@mail.ru

Лекарственные средства, ассоциированные с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом

Т.М. Остроумова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>, t.ostroumova3@gmail.com

О.Д. Остроумова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

А.С. Соловьева³, <https://orcid.org/0000-0001-6647-2260>

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) – одно из самых частых экстрапирамидных нарушений, которое развивается на фоне назначения большого ряда лекарственных средств (ЛС). Изначально ЛИП был описан как нежелательная реакция (НР) на фоне применения антипсихотических ЛС, но позже признан НР ряда других препаратов, включая прокинетики, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов и противоэпилептические ЛС. Относительный риск развития ЛИП на фоне приема типичных антипсихотиков увеличен в 2,92 раза по сравнению с пациентами, которые не принимают эти препараты. Риск развития ЛИП у пациентов, получающих флунаризин, повышен в 2,75–4,07 раз. Риск ЛИП при применении антидепрессантов увеличен в 2,14 раза. Среди препаратов этой группы с повышенным риском развития ЛИП чаще всего ассоциирован прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (относительный риск 1,24). Среди других препаратов из группы антидепрессантов имеются данные о развитии ЛИП на фоне применения дулоксетина, мirtазапина, amitриптилина, кломипрамина, венлафаксина, тразодона. Среди антиконвульсантов ЛИП достаточно редко может развиваться на фоне назначения вальпроевой кислоты, габапентина, прегабалина, карбамазепина, окскарбазепина. Риск ЛИП у пациентов, получающих метоклопрамид, крайне низок (0,06%), однако он в 2,16 раза выше, чем у лиц, которые не принимают данное ЛС. Среди ЛС из других групп ЛИП может возникать на фоне применения карбоната лития, такролимуса, циклоспорина, амиодарона, каптоприла, амфотерицина В. При развитии у пациента ЛИП по возможности необходимо снизить дозу или отменить препарат-индуктор, или заменить его на другое ЛС с минимальным риском ЛИП. Симптомы ЛИП чаще всего регрессируют в течение нескольких недель или месяцев после уменьшения дозы или отмены ЛС-индуктора. Если симптомы сохраняются дольше, то необходимо исключить наличие у пациента болезни Паркинсона или деменции с тельцами Леви.

Ключевые слова: паркинсонизм, лекарственно-индуцированный паркинсонизм, экстрапирамидные заболевания, лекарственные средства, нежелательные реакции

Для цитирования: Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Соловьева А.С. Лекарственные средства, ассоциированные с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом. *Медицинский совет*. 2021;(19):109–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-109-118>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drugs associated with DIP

Tatiana M. Ostroumova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>, t.ostroumova3@gmail.com

Olga D. Ostroumova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Aleksandra S. Soloveva³, <https://orcid.org/0000-0001-6647-2260>

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Drug-induced parkinsonism (DIP) is one of the most frequent extrapyramidal disorders that develops against the background of prescribing a large number of medications. Initially, DIP was described as an adverse drug reactions (ADRs) against the background of the use of antipsychotic drugs, but later recognized as ADRs of a number of other drugs, including prokinetics, antidepressants, calcium channel blockers and antiepileptic drugs. The relative risk of developing LIP on the background of taking typical antipsychotics increased by 2.92 times compared to patients who do not take these drugs. The risk of developing DIP in patients receiving flunarizine is increased by 2.75–4.07 times. The risk of DIP with the use of antidepressants is increased by 2.14 times, among the drugs of this group with an increased risk of DIP, the use of selective serotonin reuptake inhibitors is most often associated with DIP (relative risk 1.24). Among other antidepressants, there is evidence of the development of DIP against the

background of the use of duloxetine, mirtazapine, amitriptyll, clomipramine, venlafaxine, trazodone. Among anticonvulsants, DIP can rarely develop against the background of the appointment of valproic acid, gabapentin, pregabalin, carbamazepine, oxcarbazepine. The risk of DIP in patients receiving metoclopramide is extremely low (0.06%), but it is 2.16 times higher compared to people who do not take this drug. Among drugs from other groups, DIP can occur against the background of the use of lithium carbonate, tacrolimus, cyclosporine, amiodarone, captopril, amphotericin B. If DIP develops, it is necessary, if possible, to reduce the dose or cancel the inducer drug, or replace it with another drug with minimal risk of DIP. Symptoms of DIP most often regress within a few weeks or months after dose reduction or withdrawal of the drug inducer. If the symptoms persist longer, it is necessary to exclude the presence of Parkinson's disease or dementia with with Lewy bodies.

Keywords: parkinsonism, drug-induced parkinsonism, movement disorders, drugs, adverse drug reactions

For citation: Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Soloveva A.S. Drugs associated with DIP. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):109–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-109-118>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) – одно из самых частых экстрапирамидных нарушений, которое развивается на фоне назначения большого ряда лекарственных средств (ЛС) [1, 2]. Изначально ЛИП был описан как нежелательная реакция (НР) на фоне применения антипсихотических ЛС, но позже признан возможным побочным эффектом ряда других препаратов, включая прокинетики, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов и противоэпилептические ЛС [1]. Оценка распространенности ЛИП достаточно затруднительна в связи с отсутствием четких диагностических критериев. В связи с этим особо актуальным представляется повышение осведомленности врачей разных специальностей об этой НР.

АНТИПСИХОТИКИ

Антипсихотики (нейролептики) – класс психотропных средств, обладающих способностью купировать психомоторное возбуждение различного генеза и ослаблять расстройства восприятия, мышления и социального поведения при психозах. Антипсихотики подразделяют на 2 подкласса: типичные антипсихотики, родоначальником которых является хлорпромазин, и атипичные антипсихотики, родоначальником которых является клозапин. Наиболее частое развитие ЛИП наблюдается у пациентов, принимающих типичные антипсихотики, что связано с их более высокой аффинностью к D2-рецепторам мезолимбической системы, чем у атипичных антипсихотиков [1–9].

В мета-анализе A. Kumsa et al. [6] относительный риск развития ЛИП на фоне приема типичных антипсихотиков был увеличен в 2,92 раза по сравнению с пациентами, которые не принимали эти препараты. Схожие результаты были получены при анализе базы данных фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Vigibase [3]: самый высокий риск ЛИП был обнаружен при приеме сульпирида и галоперидола, за которыми следовали рисперидон, арипипразол, палиперидон, оланзапин, кветиапин и клозапин.

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [7] галоперидол вызывал экстрапирамидные НР (их наличие оценивалось по факту назначения противопаркинсонических препаратов) статистически значимо чаще, чем другие антипсихотики, за исключением хлорпромазина, при сравнении галоперидола с хлорпромазином различия были незначительными.

В популяционном исследовании T.Y. Chyou et al. [8] максимальный риск развития ЛИП был ассоциирован с приемом оланзапина, а наименьший – кветиапина. С другой стороны, в вышецитируемом мета-анализе РКИ [7] клозапин, оланзапин, кветиапин, арипипразол, амисульприд и азенапин не вызывали статистически значимо более выраженных экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению с плацебо. Клозапин вызывал меньше экстрапирамидных НР, чем все другие препараты и плацебо (отношение рисков (ОР): 0,06–0,40; число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ): 5–9), за ним следовали оланзапин и кветиапин.

В систематическом обзоре на базе французского центра фармаконадзора было продемонстрировано, что среди 20 855 участников, принимающих лекарственные препараты, способствующие развитию ЛИП, ЛИП выявлен у 155 (0,7%) пациентов. У 69% больных ЛИП диагностирован через 3 мес. после начала курса лечения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП, в частности, антипсихотическими [6].

Риск развития ЛИП на фоне применения типичных антипсихотиков может быть дозозависимым. Так, риск развития ЛИП на фоне приема хлорпромазина в дозах от 200 до 600 мг увеличен в 1,36 раза в сравнении с пациентами, принимающими препарат в меньшей дозе (200 мг) [6]. На фоне приема галоперидола в дозах ниже 12 мг/сут (или 7,5 мг/сут) отмечено значительно меньше экстрапирамидных побочных эффектов [7].

При анализе риска развития ЛИП на фоне применения антипсихотиков в зависимости от возраста в вышецитируемой работе T.Y. Chyou et al. [8] риск ЛИП в возрастной группе 65–74 года на фоне применения рисперидона был выше, по сравнению с оланзапином, причем как у мужчин, так и у женщин. У пациентов в возрасте

85 лет и старше увеличение риска ЛИП отмечено только на фоне использования оланзапина.

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

ЛИП является частым побочным эффектом тетрабеназина, применяющегося для лечения двигательных нарушений у пациентов с хореей Гентингтона. Однако иногда он используется офф-лейбл для коррекции других экстрапирамидных нарушений. В систематическом обзоре J.G. Leung, E.L. Breden [10] было выявлено достаточно частое развитие ЛИП у пациентов, которым тетрабеназин был назначен для лечения тардивной дискинезии, причем ЛИП был одним из самых частых НР во всех анализируемых исследованиях. В другой работе T. Sahin et al. [11] отмечается, что риск ЛИП на фоне тетрабеназина в 5 раз выше у пациентов, которым это ЛС назначалось для лечения тардивных синдромов, по сравнению с пациентами, получавшими препарат для коррекции симптомов хорей ($p < 0,03$; 95% ДИ 1,2–21,3). С другой стороны, в РКИ по изучению эффективности и безопасности 12-недельной терапии тетрабеназином у пациентов с хореей Гентингтона ЛИП также был одним из самых частых НР [12]. В ретроспективном исследовании [13] риск ЛИП увеличивался с возрастом, но в другой работе [10] подобной взаимосвязи выявлено не было.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

ЛИП является хорошо известным побочным эффектом флунаризина и циннаризина. В большинстве имеющихся работ [14–19] эти препараты изучались вместе. Так, в популяционном исследовании [15] риск ЛИП на фоне приема этих препаратов был ассоциирован с возрастом, наличием инсульта в анамнезе и сахарного диабета 2 типа (СД2), в то время как взаимосвязи с женским полом и увеличением доз препаратов не отмечено. В среднем, ЛИП развивался через 1,2 года после начала терапии этими ЛС. По данным анализа Тайваньской базы данных медицинского страхования [16] пациенты, получавшие флунарин и циннарин, имели более высокую кумулятивную частоту развития экстрапирамидных НР, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). В небольшом ретроспективном исследовании [17] также была проанализирована клиническая картина ЛИП, ассоциированного с приемом флунаризина и циннаризина, и БП. У пациентов с ЛИП реже отмечался односторонний тремор, в то время как по частоте развития брадикинезии, постуральной неустойчивости, наличию тремора покоя и мышечной ригидности группы не отличались.

Риск развития ЛИП у пациентов, получающих флунарин, повышен в 2,75–4,07 раз [16, 20–22]. Анализ Тайваньской базы данных медицинского страхования [16] показал, что пациенты с ЛИП, вызванным приемом флунаризина, были старше, у них чаще встречался эссенциальный тремор, они также получили самую высокую дозу

препарата (средняя кумулятивная суточная доза $210,79 \pm 298,97$ мг) по сравнению с контрольной группой и пациентами, у которых развились другие лекарственно-индуцированные гиперкинезы. Частота развития новых случаев ЛИП при приеме флунаризина составляла 19,92 на 10000 человеко-месяцев. Кроме того, частота экстрапирамидных НР была выше на втором году приема препарата по сравнению с первым (45,59 и 21,03 на 10 000 пациенто-месяцев). Похожие данные были получены и в других популяциях пациентов. Так, в одном когортном исследовании [22] развитие ЛИП у пациентов с мигренью, получающих флунарин, было ассоциировано с пожилым возрастом (отношение рисков (ОтнР): 3,18 в группе 45–64 года; ОтнР: 4,89 у участников ≥ 65 лет), наличием сопутствующих заболеваний, длительным приемом ЛС (более 60 дней) и назначением флунаризина в высоких дозах (кумулятивная годовая доза > 445 мг). У пациентов с СД2 ОР развития ЛИП составил 1,77 для пациентов, принимавших флунарин менее 1 мес., а когда период лечения увеличился более чем на 3 мес., ОР возрастал до 7,03 [23].

Отдельных публикаций, в которых анализировался риск ЛИП на фоне применения циннаризина, достаточно мало и большинство из них были опубликованы более 20 лет назад [24, 25]. В Тайваньском исследовании [18] была проанализирована частота развития новых случаев циннарин-индуцированного ЛИП, она составила 8,78 на 10000 человеко-месяцев. В одной из ранних работ [24] пациенты получали циннарин в течение достаточно долгого периода, прежде чем у них развились симптомы ЛИП ($4,1 \pm 4$ года; диапазон от 4 мес. до 15 лет). Кроме того, у 56% пациентов с ЛИП был выявлен тремор в анамнезе как минимум у одного члена семьи, в то время как частота тремора была намного ниже у пациентов с БП (17%) и у госпитализированных пациентов старше 65 лет без неврологических заболеваний (6%). По данным J.F. Martí-Masso et al. [25] симптомы ЛИП полностью регрессировали у большинства пациентов после отмены циннаризина в течение 1–16 мес. Однако A. Negrotti et al. [19] не выявили полного регресса симптомов ЛИП у пожилых пациентов, получавших флунарин и/или циннарин в среднем в течение 7 мес. наблюдения.

В доступной литературе также имеется публикация 2 клинических случаев развития ЛИП у пожилых пациенток (70 и 79 лет), получавших 120 мг верапамила в сутки, через 4 мес. и 2 года после начала терапии [26]. Симптомы полностью регрессировали после отмены ЛС. В более позднем анализе базы данных Французского фармаконадзора [9] из 155 случаев ЛИП лишь 2 случая были ассоциированы с приемом верапамила и один случай – с приемом дилтиазема.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Риск развития ЛИП при применении антидепрессантов увеличен в 2,14 раза [27]. Среди препаратов этой группы с повышенным риском развития ЛИП

ассоциирован прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (ОР: 1,24; 95% ДИ: 1,14–1,35) [27]. Отдельные препараты из группы СИОЗС, прием которых может привести к возникновению ЛИП, практически не изучены. Имеются лишь публикации отдельных клинических случаев. Так, описан клинический случай билатерального паркинсонизма у женщины 67 лет через 2 нед. после назначения циталопрама в дозе 20 мг/сут для лечения депрессии [28], а также развитие ЛИП и гипонатриемии у 65-летнего мужчины (доза циталопрама не уточняется) [29]. Кроме того, опубликован клинический случай развития ЛИП у пациента 29 лет через 2 нед. после назначения 10 мг эсциталопрама в сутки без предварительной титрации дозы [30]. Имеются данные о развитии ЛИП у мужчины 49 лет, которому для лечения депрессии был назначен пароксетин в дозе 10 мг/сут с постепенной титрацией до 20 мг/сут [31]. Через неделю после лечения в дозе 20 мг/сут у пациента развился ЛИП, а через 2 дня после отмены ЛС симптомы полностью регрессировали.

Описано 3 клинических случая развития ЛИП при добавлении флуоксетина к терапии другими ЛС. Н.В. Gernaat et al. [32] представили 2 клинических случая развития ЛИП через 3–9 дней после добавления флуоксетина в дозе 20 мг/сут к терапии карбамазепином (200–275 мг/сут) у женщины 74 лет и мужчины 53 лет. Также имеется публикация клинического случая развития ЛИП у пациентки 52 лет при добавлении 60 мг флуоксетина к терапии алпразоламом [33], через неделю после отмены препарата симптомы регрессировали.

Описан клинический случай развития ЛИП и синдрома кролика у пациентки 58 лет при замене зипрасидона 80 мг/сут на сертралин 50 мг/сут, симптомы полностью регрессировали через 18 ч после отмены сертралина [34]. Также описано развитие ЛИП при длительной (6–7 мес.) терапии сертралином в дозе 100 мг/сут у пожилых пациенток 70 лет и 81 года [35, 36]. Однако в одном из клинических случаев [36] у пациентки в дальнейшем была диагностирована БП. Также имеется описание клинического случая развития ЛИП через сутки после увеличения дозы сертралина до 100 мг/сут у пациентки среднего возраста (45 лет) [37], а также через 2 нед. после увеличения дозы сертралина до 150 мг/сут у очень пожилого мужчины (91 год) [38]. В одном из клинических случаев [38] через 2 нед. после снижения дозы сертралина до 50 мг/сут симптоматика ЛИП полностью регрессировала.

ДРУГИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Среди других препаратов из группы антидепрессантов имеются данные о развитии ЛИП на фоне применения ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетина, тетрациклического антидепрессанта мirtазапина, трициклических антидепрессантов (амитриптилина и кломипрамина), а также венлафаксина и тразодона.

Так, описан клинический случай развития ЛИП через 15 дней после добавления 60 мг дулоксетина к терапии оланзапином (10 мг/сут) и мirtазапином (30 мг/сут) [39]. Через 15 дн. после отмены всех ЛС и назначения бипридена (2 мг 2 раза в день) отмечалось уменьшение выраженности экстрапирамидных симптомов. В проспективном исследовании описан случай ЛИП у пациента 65 лет, получавшего мirtазапин в комбинации с амитриптилином в течение 10 мес. (дозы не уточняются) [40]. По данным анализа базы данных Французского фармаконадзора [9] из 155 случаев ЛИП лишь один был ассоциирован с применением мirtазапина, также описано 5 случаев ЛИП у пациентов, получавших венлафаксин, и по одному случаю ЛИП на фоне лечения амитриптилином и кломипрамином.

Кроме того, имеются публикации 2 клинических случаев [41, 42] развития ЛИП у мужчины 81 года и женщины 74 лет на фоне приема тразодона в дозе 150 мг/сут, опубликованные с разницей в 30 лет. У мужчины, которому тразодон был назначен для лечения инсомнии, ЛИП развился через 5 дней, а у женщины – через 2 мес. терапии тразодоном в рамках лечения депрессии. У мужчины симптомы полностью регрессировали через неделю после отмены препарата, в то время как у женщины они сохранялись достаточно долго. Через 2 мес. после отмены тразодона у нее уменьшилась выраженность акинезии и мышечной ригидности, регрессировал симптом зубчатого колеса, однако сохранялись тремор покоя в левой руке и постуральная неустойчивость. Тремор полностью регрессировал лишь через 6 мес., а нарушения походки и изменения мышечного тонуса – через 10 мес. Также имеются данные о развитии острого ЛИП у пациента 84 лет через 2 дня после назначения тразодона для лечения инсомнии в более низкой дозе (100 мг/сут) [43]. Симптомы регрессировали через 30 мин после введения бипридена.

АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

Среди препаратов из группы антиконвульсантов ЛИП достаточно редко может развиваться на фоне назначения вальпроевой кислоты, габапентина, прегабалина, карбамазепина, окскарбазепина [9, 44–49].

В систематическом обзоре F. Brugger et al. [44] были проанализированы более 100 случаев ЛИП на фоне использования вальпроевой кислоты, при этом у всех пациентов, кроме трех, концентрация препарата в плазме была в пределах или даже ниже рекомендованного референсного диапазона на момент развития ЛИП. Вероятность причинно-следственной связи оценивалась с помощью алгоритма Наранжо: количество баллов варьировалось от 0 до 7 (медиана: 5,0). У большинства, но не у всех пациентов, симптомы полностью исчезли после отмены препарата. Также описана серия клинических случаев (36 пациентов с ЛИП) [45], в которой вальпроевую кислоту принимало 33,3% участников в течение более одного года. После отмены препарата у 32 пациентов улучшение наблюдалось лишь через 3–6 мес. В проспективном исследовании [46], в которое были включены

364 пациента с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, ЛИП был одним из самых редких НР, однако именно ЛИП наиболее часто приводил к отмене препарата. Наконец, в обзоре литературы А. Muralidharan et al. [47] ЛИП на фоне применения вальпроевой кислоты встречался с одинаковой частотой у мужчин и женщин, но чаще – у пациентов старше 55 лет и, как и в обзоре F. Brugger et al. [44], не зависел от дозы ЛС.

ЛИП на фоне применения габапентина и прегабалина изучался в фармакоэпидемиологическом анализе базы данных фармаконадзора ВОЗ VigiBase [48]. Прием данных ЛС были ассоциированы с увеличением частоты развития ЛИП (отношение шансов (ОШ): 2,16; 95% ДИ: 2,10–2,23 и ОШ: 2,43; 95% ДИ: 2,36–2,50 соответственно).

J.P. Rissardo et al. [49] проанализировали 171 клинический случай, в которых описывались экстрапирамидные нарушения у пациентов, получающих карбамазепин и окскарбазепин. Авторы выявили, что пациенты с ЛИП получали в среднем 360 мг карбамазепина в сутки, а симптомы ЛИП развивались спустя месяцы или годы после начала терапии. ЛИП на фоне окскарбазепина (средняя доза 900 мг/сут) развивался быстрее (через одну неделю от начала терапии). У всех пациентов симптоматика полностью регрессировала после отмены препарата. Однако авторы подчеркивают, что во всех клинических случаях пациенты также получали другие ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП.

ПРОКИНЕТИКИ

Риск ЛИП у пациентов, получающих метоклопрамид, хотя и крайне низок (0,06%), но в 2,16 раза выше по сравнению с лицами, которые не принимают данное ЛС [50]. Как и при использовании антипсихотиков, риск ЛИП увеличивается с увеличением дозы метоклопрамида. Так, анализ базы данных медицинского страхования [50] показал, что риск ЛИП в 1,83 раза выше у пациентов, получающих >30 мг метоклопрамида в сутки и/или у которых продолжительность терапии составила более 5 дней. В крупном исследовании по типу «случай – контроль» [51] (34 685 пациентов с СД2, которым метоклопрамид был назначен для лечения гастропареза) риск ЛИП возрастал в зависимости от длительности терапии: у пациентов, получавших метоклопрамид в течение менее 1–2 мес. он составил 1,44 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,04–2,00), а при длительности терапии более 5 мес. достигал 2,17 (95% ДИ: 1,50–3,12).

ЛИП при использовании домперидона встречается достаточно редко. В анализе базы данных французского фармаконадзора [9] за 17 лет наблюдения было зарегистрировано всего 3 случая ЛИП на фоне применения данного ЛС.

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Среди ЛС из других групп ЛИП может возникать на фоне применения карбоната лития [9, 52, 53], такролимуса [54, 55], циклоспорины [57–59], амиодарона [9, 60–64], каптоприла [65], амфотерицина В [66].

J. Kane et al. [52] выявили развитие симптома «зубчатого колеса» лишь у 2 из 38 пациентов, которым был назначен карбонат лития (средняя доза 1300 мг/сут). Также описан клинический случай [53] развития ЛИП через год после назначения карбоната лития в дозе 1200 мг/сут пациенту 62 лет, которому был поставлен диагноз БП. Ему проводилась терапия амантадином, но без эффекта. ЛИП был диагностирован лишь спустя 4 года после назначения карбоната лития, а после его отмены симптоматика полностью регрессировала в течение нескольких дней. Случаи ЛИП на фоне карбоната лития также зарегистрированы в базе данных Французского фармаконадзора [9]. В канадском исследовании административной базы данных [56] пациентам старше 65 лет, которые получали монотерапию литием в течение года или дольше, чаще назначались противопаркинсонические препараты, чем в контрольной группе пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами. Авторы предположили, что литий может приводить к развитию ЛИП или же увеличивать риск развития БП.

Имеются описания 2 клинических случаев ЛИП у пациентов, перенесших трансплантацию печени и получающих такролимус [54, 55]. В одном из них [54] описана пациентка (возраст 51 год), у которой развились симметричные симптомы паркинсонизма через 2 нед. после трансплантации печени и через 7 дней после назначения такролимуса в дозе 10 мг/сут. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаружены гиперинтенсивные изменения в базальных ганглиях, однако никаких изменений при использовании DWI режима не выявлялось. Пациентке были назначены амантадин, леветирацетам и клоназепам, после чего симптоматика значительно уменьшилась. Также у пациентки выявлена повышенная концентрация такролимуса в сыворотке крови (21,7 нг/мл, норма < 20 нг/мл), в связи с чем доза такролимуса была уменьшена до 8 мг/сут, а через 3 дня препарат был заменен на сиролимус. Через неделю после модификации терапии симптомы практически полностью регрессировали, сохранялся лишь незначительный тремор покоя. С другой стороны, также описано развитие ЛИП на фоне терапии циклоспорином после трансплантации печени [57] и почек [58, 59], при этом во всех клинических случаях симптоматика полностью регрессировала после замены циклоспорины на такролимус. Однако в одном из описанных клинических случаев [59] пациентка также получала сертралин и кветиапин, что могло повлиять на риск развития ЛИП.

Достаточно редко ЛИП может развиваться на фоне применения амиодарона, что было отмечено в 2 анализах баз данных фармаконадзора [9, 60]. При этом авторы не выявили статистически значимой взаимосвязи между риском ЛИП и применением амиодарона, причем как в популяции в целом, так и после корректировки на факт приема антипсихотиков, прокинетиков и антидепрессантов [60]. В основном имеются описания отдельных клинических случаев развития ЛИП на фоне терапии амиодароном [61–64], но эти пациенты также получали другие ЛС, способные вызвать ЛИП. Также

● **Таблица.** Алгоритм Наранжо

● **Table.** Naranjo algorithm

Вопросы		Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР*?	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови или других жидкостях в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Примечание: *НПР – нежелательная побочная реакция

описаны клинические случаи развития ЛИП на фоне назначения каптоприла [65] и амфотерицина В при его интраветрикулярном введении [66].

ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНИЗМА

ЛИП является преимущественно клиническим диагнозом, который нужно иметь в виду при развитии у пациента симптомов паркинсонизма на фоне старта терапии или увеличения дозы ЛС, наиболее часто приводящих к подобной НР. Для диагностики ЛИП, как и для диагностики любого лекарственно-индуцированного заболевания, необходимо выявить причинно-следственную связь между приемом ЛС и развитием симптомов паркинсонизма. Для этой цели используют алгоритм Наранжо (*табл.*) [67].

Поскольку ЛИП развивается на фоне приема достаточно большого количества ЛС из разных классов, при его диагностике очень важен тщательный сбор фармакологического анамнеза. С этой целью применяют специальные алгоритмы [68]. На первом этапе необходимо собрать основные демографические данные (пол, возраст, раса, индекс массы тела, массу тела, наличие или отсутствие беременности) и знать развернутый клинический диагноз. На втором этапе нужно выяснить, какие рецептурные и безрецептурные ЛС (включая лекарственные травы, биологические активные добавки и др.) пациент принимает в настоящий момент. При сборе фармакологического анамнеза важно уточнить показание для назначения каждого принимаемого ЛС, форму выпуска, дозу, способ введения, кратность и дату начала приема, дату и время приема последней дозы, а также, где именно пациент приобрел препарат. Третий этап включает сбор анамнеза о рецептурных и безрецептур-

ных ЛС, который пациент принимал в течение последних 6 мес. На 4-м этапе оцениваются приблизительные ежемесячные расходы на ЛС пациента и его семьи. На 5-м этапе проводится сбор аллергоанамнеза, включая дату и тип аллергической реакции, лечение и его результаты. 6-й этап включает оценку каждой НР на каждое рецептурное и безрецептурное ЛС (название и доза ЛС, вызвавшего НР, длительность приема до развития НР, характер и длительность НР, а также методы ее коррекции). На 7-м этапе оценивают вредные привычки пациента (курение, употребление алкоголя и запрещенных законом веществ).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

При развитии у пациента ЛИП необходимо при наличии возможности и отсутствии противопоказаний снизить дозу или отменить ЛС, вызвавшее симптомы ЛИП. Кроме того, возможна замена препарата на другое ЛС с минимальным риском ЛИП [1].

К сожалению, четких клинических рекомендаций по ведению пациентов с ЛИП на настоящий момент не существует. Согласно рекомендациям Американской психиатрической ассоциации [69] пациентам с ЛИП, вызванным приемом антипсихотических препаратов, можно назначить антихолинергические ЛС (например, тригексифенидил) для коррекции симптомов паркинсонизма, однако уровень доказательности у данной рекомендации достаточно слабый – 2 С.

Симптомы ЛИП чаще всего регрессируют в течение нескольких недель или месяцев после уменьшения дозы или отмены ЛС [1, 2, 4, 5]. Если симптомы сохраняются дольше, в первую очередь необходимо исключить наличие у пациента болезни Паркинсона или деменции с тельцами Леви [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития ЛИП достаточно высок в связи с увеличением количества пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих большое количество коморбидных заболеваний. Поэтому крайне важно повышать информирован-

ность медицинского сообщества о ЛС, ассоциированных с развитием ЛИП, что позволит снизить заболеваемость ЛИП, а также улучшить качество жизни пациентов.



Поступила / Received 26.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
Принята в печать / Accepted 19.10.2021

Список литературы

1. Tisdale J.E., Miller D.A. (eds.) *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018. 1399 p. Available at: <https://tetondata.com/TitleInfo.cshhtml?id=285>.
2. Shin H.W., Chung S.J. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2015;36(2):269–274. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1945-8>.
3. de Gernay S., Montastruc F., Carvajal A., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;70:55–59. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.011>.
4. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Аникина М.А. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012;112(8):76–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18000440>.
5. Нодель М.Р. Лекарственный паркинсонизм: возможности минимизации риска. *Нервные болезни*. 2015;(3):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25088710>.
6. Kumsa A., Girma S., Alemu B., Agenagnew L. Psychotropic medications-induced tardive dyskinesia and associated factors among patients with mental illness in Ethiopia. *Clin Pharmacol*. 2020;12:179–187. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S285585>.
7. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L., Mavridis D., Orey D., Richter F. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
8. Chyou T.Y., Nishtala R., Nishtala P.S. Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults—a propensity score matched cohort study. *Pharmacoeconomol Drug Saf*. 2020;29(6):692–700. <https://doi.org/10.1002/pds.5007>.
9. Bondon-Guitton E., Perez-Lloret S., Bagheri H., Brefel C., Rascol O., Montastruc J.L. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord*. 2011;26(12):2226–2231. <https://doi.org/10.1002/mds.23828>.
10. Leung J.G., Breden E.L. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):525–531. <https://doi.org/10.1345/aph.1P312>.
11. Sahin T., Yilmaz R., Akbostanci M.C. Predictive factors for tolerability of tetrabenazine in patients with hyperkinetic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;74:36–37. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.007>.
12. Guay D.R. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(4):331–373. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.08.006>.
13. Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007;22(2):193–197. <https://doi.org/10.1002/mds.21222>.
14. Teive H.A., Troiano A.R., Germiniani F.M., Werneck L.C. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10(4):243–245. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2003.12.004>.
15. Lin H.L., Lin H.C., Tseng Y.F., Chen S.C., Hsu C.Y. Risk of parkinsonism induced by flunarizine or cinnarizine: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):365–371. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2181-3>.
16. Jhang K.M., Huang J.Y., Nfor O.N., Tung Y.C., Ku W.Y., Lee C.T., Liaw Y.P. Extrapyramidal symptoms after exposure to calcium channel blocker-flunarizine or cinnarizine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):911–916. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2247-x>.
17. Miguel R., Correia A.S., Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(4):645–649. <https://doi.org/10.3233/JPD-140414>.
18. Cardoso F., Camargos S.T., Silva Júnior G.A. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(2):171–175. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000200001>.
19. Negrotti A., Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*. 1997;12(1):107–110. <https://doi.org/10.1002/mds.870120119>.
20. Kim S., Cheon S.M., Suh H.S. Association between drug exposure and occurrence of parkinsonism in Korea: a population-based case-control study. *Ann Pharmacother*. 2019;53(11):1102–1110. <https://doi.org/10.1177/1060028019859543>.
21. Jhang K.M., Huang J.Y., Nfor O.N., Tung Y.C., Ku W.Y., Jan C.F., Liaw Y.P. Flunarizine related movement disorders: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1705. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37901-z>.
22. Lin W., Lin C.L., Hsu C.Y., Wei C.Y. Flunarizine Induced Parkinsonism in Migraine Group: A Nationwide Population-Based Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:1495. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01495>.
23. Liang C.Y., Yeh Y.C., Lee C.J., Chen Y.Y. Flunarizine and the risk of parkinsonism in a newly diagnosed type 2 diabetic population in Taiwan: A nested case-control study. *J Clin Neurosci*. 2018;50:281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.01.017>.
24. Giménez-Roldán S., Mateo D. Cinnarizine-induced parkinsonism. Susceptibility related to aging and essential tremor. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14(2):156–164. <https://doi.org/10.1097/00002826-199104000-00005>.
25. Martí-Massó J.F., Poza J.J. Cinnarizine-induced parkinsonism: ten years later. *Mov Disord*. 1998;13(3):453–456. <https://doi.org/10.1002/mds.870130313>.
26. Padrell M.D., Navarro M., Faura C.C., Horga J.F. Verapamil-induced parkinsonism. *Am J Med*. 1995;99(4):436. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80195-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80195-8).
27. Revet A., Montastruc F., Roussin A., Raynaud J.P., Lapeyre-Mestre M., Nguyen T.T.H. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):308. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02711-z>.
28. Miletić V., Relja M. Citalopram-induced parkinsonian syndrome: case report. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2):92–93. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318210ea3e>.
29. Damali Amiri N., Wijenaike N. Citalopram-induced hyponatraemia and parkinsonism: potentially fatal side-effects not to be missed. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206575. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206575>.
30. Ak S., Anil Yağcıoğlu A.E. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(1):126.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.09.010>.
31. Kuloglu M., Caykoylu A., Ekinçi O., Bayındır D., Vural G., Deniz O. Successful management of depression with reboxetine in a patient who developed Parkinsonism related to paroxetine use. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4):623–624. <https://doi.org/10.1177/0269881108099962>.
32. Gernaat H.B., Van de Woude J., Touw D.J. Fluoxetine and parkinsonism in patients taking carbamazepine. *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1604–1605. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1604b>.
33. Christodoulou C., Papadopolou A., Rizos E., Tournikioti K., Gonda X., Douzenis A., Lykouras L. Extrapyramidal side effects and suicidal ideation under fluoxetine treatment: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:5. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-5>.
34. Gray J.A. Parkinsonism and rabbit syndrome after discontinuation of low-dose ziprasidone and concomitant initiation of sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):142–143. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823f912a>.
35. Di Rocco A., Brannan T., Prihajan A., Yahr M.D. Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(2-3):247–251. <https://doi.org/10.1007/s007020050053>.
36. Pina Latorre M.A., Modrego P.J., Rodilla F., Catalán C., Calvo M. Parkinsonism and Parkinson's disease associated with long-term administration of sertraline. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(2):111–112. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00307.x>.
37. Mendhekar D.N., Benuwal R.P., Puri V. Parkinsonism and elevated lactic acid with sertraline. *Can J Psychiatry*. 2005;50(5):301. <https://doi.org/10.1177/070674370505000516>.
38. Schechter D.S., Nunes E.V. Reversible parkinsonism in a 90-year-old man taking sertraline. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(6):275. <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0607f>.
39. Bayrak A., Cetin B., Meteris H., Kesbir S. Parkinsonism secondary to duloxetine use: a case report. *North Clin Istanbul*. 2015;2(3):243–246. <https://doi.org/10.14744/nci.2015.63634>.

40. Hong J.Y., Sunwoo M.K., Oh J.S., Kim J.S., Sohn Y.H., Lee P.H. Persistent drug-induced parkinsonism in patients with normal dopamine transporter imaging. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157410>.
41. Sarwar A.I. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41(3):106–108. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000278>.
42. Albanese A., Rossi P., Altavista M.C. Can trazodone induce parkinsonism? *Clin Neuropharmacol*. 1988;11(2):180–182. <https://doi.org/10.1097/00002826-198804000-00010>.
43. Sotto Mayor J., Pacheco A.P., Esperança S., Oliveira e Silva A. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015210726. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210726>.
44. Brugger F., Bhatia K.P., Besag F.M. Valproate-associated parkinsonism: a critical review of the literature. *CNS Drugs*. 2016;30(6):527–540. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0341-8>.
45. Yomtoob J., Koloms K., Bega D. DAT-SPECT imaging in cases of drug-induced parkinsonism in a specialty movement disorders practice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;53:37–41. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.037>.
46. Ristić A.J., Vojvodić N., Janković S., Sindelić A., Sokić D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(12):2183–2185. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00711.x>.
47. Muralidharan A., Rahman J., Banerjee D., Hakim Mohammed A.R., Malik B.H. Parkinsonism: a rare adverse effect of valproic acid. *Cureus*. 2020;12(6):e8782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724733>.
48. Pacheco-Paez T., Montastruc F., Rousseau V., Chebane L., Lapeyre-Mestre M., Renoux C., Montastruc J.L. Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study. *Mov Disord*. 2020;35(1):176–180. <https://doi.org/10.1002/mds.27876>.
49. Rissardo J.P., Caprara A.L. F. Carbamazepine-, oxcarbazepine-, eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol*. 2020;43(3):66–80. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000387>.
50. Tsai S.C., Sheu S.Y., Chien L.N., Lee H.C., Yuan E.J., Yuan R.Y. High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(9):2000–2009. <https://doi.org/10.1111/bcp.13630>.
51. Lai C.H., Yeh Y.C., Chen Y.Y. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619854007. <https://doi.org/10.1177/2042098619854007>.
52. Kane J., Rifkin A., Quitkin F., Klein D.F. Extrapyramidal side effects with lithium treatment. *Am J Psychiatry*. 1978;135(7):851–853. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.7.851>.
53. Reches A., Tietler J., Lavy S. Parkinsonism due to lithium carbonate poisoning. *Arch Neurol*. 1981;38(7):471. <https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510070105031>.
54. Gmitterová K., Minár M., Žigrai M., Košťutská Z., Kušnírová A., Valkovič P. Tacrolimus-induced parkinsonism in a patient after liver transplantation – case report. *BMC Neurol*. 2018;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1052-1>.
55. Diaz-Segarra N., Edmond A., Yonclas P. Functional improvement of tacrolimus-induced parkinsonism with amantadine after liver transplantation: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2021;44(4):141–144. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000444>.
56. Marras C., Herrmann N., Fischer H.D., Fung K., Gruneir A., Rochon P.A. et al. Lithium use in older adults is associated with increased prescribing of parkinson medications. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(4):301–309. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.11.004>.
57. Miyagi S., Sekiguchi S., Kawagishi N., Akamatsu Y., Sato A., Fujimori K., Satomi S. Parkinsonism during cyclosporine treatment in liver transplantation: an unusual case report. *Transplant Proc*. 2008;40(8):2823–2824. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.07.053>.
58. Kim H.C., Han S.Y., Park S.B., Suh S.J. Parkinsonism during cyclosporine treatment in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(2):319–321. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.2.319>.
59. Ling H., Bhidayasiri R. Reversible Parkinsonism after chronic cyclosporin treatment in renal transplantation. *Mov Disord*. 2009;24(12):1848–1849. <https://doi.org/10.1002/mds.22530>.
60. Montastruc J.L., Durrieu G. Amiodarone and Parkinsonism: a pharmacovigilance study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(4):781–784. <https://doi.org/10.1111/fcp.12618>.
61. Werner E.G., Olanow C.W. Parkinsonism and Amiodarone Therapy. *Ann Neurol*. 1989;25(6):630–632. <https://doi.org/10.1002/ana.410250618>.
62. Dotti M.T., Federico A. Amiodarone-induced parkinsonism: a case report and pathogenetic discussion. *Mov Disorders*. 1995;10(2):233–234. <https://doi.org/10.1002/mds.870100223>.
63. Malaterre H.R., Renou C., Kallée K., Gauthier A. Akinesia and amiodarone therapy. *Int J Cardiol*. 1997;59(1):107–108. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(96\)02891-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(96)02891-4).
64. Ishida S., Sugino M., Hosokawa T., Sato T., Furutama D., Fukuda A. et al. Amiodarone-induced liver cirrhosis and parkinsonism: a case report. *Clin Neuropathol*. 2010;29(2):84–88. <https://doi.org/10.5414/npp29084>.
65. Sandyk R. Parkinsonism induced by captopril. *Clin Neuropharmacol*. 1985;8(2):197. <https://doi.org/10.1097/00002826-198506000-00013>.
66. Fisher J.F., Dewald J. Parkinsonism associated with intraventricular amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 1983;12(1):97–99. <https://doi.org/10.1093/jac/12.1.97>.
67. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
68. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фарматека*. 2020;(6):113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
69. The American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association; 2021. 312 p. <https://doi.org/appi.books.9780890424841>.

References

1. Tisdale J.E., Miller D.A. (eds.) *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018. 1399 p. Available at: <https://tetondata.com/TitleInfo.cshhtml?id=285>.
2. Shin H.W., Chung S.J. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2015;36(2):269–274. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1945-8>.
3. de Gernay S., Montastruc F., Carvajal A., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;70:55–59. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.011>.
4. Levin O.S., Shindryaeva N.N., Anikina M.A. Drug-induced parkinsonism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(8):76–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18000440>.
5. Nodel M.R. Drug-induced parkinsonism: opportunities to minimize risk. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2015;(3):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25088710>.
6. Kumsa A., Girma S., Alemu B., Agenagnew L. Psychotropic medications-induced tardive dyskinesia and associated factors among patients with mental illness in Ethiopia. *Clin Pharmacol*. 2020;12:179–187. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S285585>.
7. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L., Mavridis D., Orey D., Richter F. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
8. Chyou T.Y., Nishtala R., Nishtala P.S. Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults—a propensity score matched cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(6):692–700. <https://doi.org/10.1002/pds.5007>.
9. Bondon-Guitton E., Perez-Lloret S., Bagheri H., Brefel C., Rascol O., Montastruc J.L. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord*. 2011;26(12):2226–2231. <https://doi.org/10.1002/mds.23828>.
10. Leung J.G., Breden E.L. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):525–531. <https://doi.org/10.1345/aph.1P312>.
11. Sahin T., Yilmaz R., Akbostanci M.C. Predictive factors for tolerability of tetrabenazine in patients with hyperkinetic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;74:36–37. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.007>.
12. Guay D.R. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(4):331–373. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.08.006>.
13. Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007;22(2):193–197. <https://doi.org/10.1002/mds.21222>.

14. Teive H.A., Troiano A.R., Germiniani F.M., Werneck L.C. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10(4):243–245. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2003.12.004>.
15. Lin H.L., Lin H.C., Tseng Y.F., Chen S.C., Hsu C.Y. Risk of parkinsonism induced by flunarizine or cinnarizine: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(3):365–371. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2181-3>.
16. Jhang K.M., Huang J.Y., Nfor O.N., Tung Y.C., Ku W.Y., Lee C.T., Liaw Y.P. Extrapyramidal symptoms after exposure to calcium channel blocker-flunarizine or cinnarizine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(7):911–916. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2247-x>.
17. Miguel R., Correia A.S., Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(4):645–649. <https://doi.org/10.3233/JPD-140414>.
18. Cardoso F., Camargos S.T., Silva Júnior G.A. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(2):171–175. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000200001>.
19. Negrotti A., Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord.* 1997;12(1):107–110. <https://doi.org/10.1002/mds.870120119>.
20. Kim S., Cheon S.M., Suh H.S. Association between drug exposure and occurrence of parkinsonism in Korea: a population-based case-control study. *Ann Pharmacother.* 2019;53(11):1102–1110. <https://doi.org/10.1177/1060028019859543>.
21. Jhang K.M., Huang J.Y., Nfor O.N., Tung Y.C., Ku W.Y., Jan C.F., Liaw Y.P. Flunarizine related movement disorders: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2019;9(1):1705. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37901-z>.
22. Lin W., Lin C.L., Hsu C.Y., Wei C.Y. Flunarizine Induced Parkinsonism in Migraine Group: A Nationwide Population-Based Study. *Front Pharmacol.* 2019;10:1495. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01495>.
23. Liang C.Y., Yeh Y.C., Lee C.J., Chen Y.Y. Flunarizine and the risk of parkinsonism in a newly diagnosed type 2 diabetic population in Taiwan: A nested case-control study. *J Clin Neurosci.* 2018;50:281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.01.017>.
24. Giménez-Roldán S., Mateo D. Cinnarizine-induced parkinsonism. Susceptibility related to aging and essential tremor. *Clin Neuropharmacol.* 1991;14(2):156–164. <https://doi.org/10.1097/00002826-199104000-00005>.
25. Martí-Massó J.F., Poza J.J. Cinnarizine-induced parkinsonism: ten years later. *Mov Disord.* 1998;13(3):453–456. <https://doi.org/10.1002/mds.870130313>.
26. Padrell M.D., Navarro M., Faura C.C., Horga J.F. Verapamil-induced parkinsonism. *Am J Med.* 1995;99(4):436. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80195-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80195-8).
27. Revet A., Montastruc F., Roussin A., Raynaud J.P., Lapeyre-Mestre M., Nguyen T.T.H. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):308. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02711-z>.
28. Miletić V., Relja M. Citalopram-induced parkinsonian syndrome: case report. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(2):92–93. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318210ea5e>.
29. Damali Amiri N., Wijenaike N. Citalopram-induced hyponatraemia and parkinsonism: potentially fatal side-effects not to be missed. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014206575. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206575>.
30. Ak S., Anil Yağcıoğlu A.E. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(1):126.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.genhosp-psych.2013.09.010>.
31. Kuloglu M., Caykoylu A., Ekinçi O., Bayindirli D., Vural G., Deniz O. Successful management of depression with reboxetine in a patient who developed Parkinsonism related to paroxetine use. *J Psychopharmacol.* 2010;24(4):623–624. <https://doi.org/10.1177/0269881108099962>.
32. Gernaat H.B., Van de Woude J., Touw D.J. Fluoxetine and parkinsonism in patients taking carbamazepine. *Am J Psychiatry.* 1991;148(11):1604–1605. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1604b>.
33. Christodoulou C., Papadopolou A., Rizos E., Tournikioti K., Gonda X., Douzenis A., Lykouras L. Extrapyramidal side effects and suicidal ideation under fluoxetine treatment: a case report. *Ann Gen Psychiatry.* 2010;9:5. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-5>.
34. Gray J.A. Parkinsonism and rabbit syndrome after discontinuation of low-dose ziprasidone and concomitant initiation of sertraline. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(1):142–143. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823f912a>.
35. Di Rocco A., Brannan T., Prikojan A., Yahr M.D. Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm (Vienna).* 1998;105(2-3):247–251. <https://doi.org/10.1007/s007020050053>.
36. Pina Latorre M.A., Modrego P.J., Rodilla F., Catalán C., Calvo M. Parkinsonism and Parkinson's disease associated with long-term administration of sertraline. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(2):111–112. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00307.x>.
37. Mendhekar D.N., Benuwal R.P., Puri V. Parkinsonism and elevated lactic acid with sertraline. *Can J Psychiatry.* 2005;50(5):301. <https://doi.org/10.1177/070674370505000516>.
38. Schechter D.S., Nunes E.V. Reversible parkinsonism in a 90-year-old man taking sertraline. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(6):275. <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0607f>.
39. Bayrak A., Cetin B., Meteris H., Kesebir S. Parkinsonism secondary to duloxetine use: a case report. *North Clin Istanbul.* 2015;2(3):243–246. <https://doi.org/10.14744/nci.2015.63634>.
40. Hong J.Y., Sunwoo M.K., Oh J.S., Kim J.S., Sohn Y.H., Lee P.H. Persistent drug-induced parkinsonism in patients with normal dopamine transporter imaging. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157410>.
41. Sarwar A.I. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens. *Clin Neuropharmacol.* 2018;41(3):106–108. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000278>.
42. Albanese A., Rossi P., Altavista M.C. Can trazodone induce parkinsonism? *Clin Neuropharmacol.* 1988;11(2):180–182. <https://doi.org/10.1097/00002826-198804000-00010>.
43. Sotto Mayor J., Pacheco A.P., Esperança S., Oliveira e Silva A. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210726. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210726>.
44. Brugger F., Bhatia K.P., Besag F.M. Valproate-associated parkinsonism: a critical review of the literature. *CNS Drugs.* 2016;30(6):527–540. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0341-8>.
45. Yomtoob J., Koloms K., Bega D. DAT-SPECT imaging in cases of drug-induced parkinsonism in a specialty movement disorders practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;53:37–41. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.037>.
46. Ristić A.J., Vojvodić N., Janković S., Sindelić A., Sokić D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(12):2183–2185. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00711.x>.
47. Muralidharan A., Rahman J., Banerjee D., Hakim Mohammed A.R., Malik B.H. Parkinsonism: a rare adverse effect of valproic acid. *Cureus.* 2020;12(6):e8782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724733>.
48. Pacheco-Paez T., Montastruc F., Rousseau V., Chebane L., Lapeyre-Mestre M., Renoux C., Montastruc J.L. Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study. *Mov Disord.* 2020;35(1):176–180. <https://doi.org/10.1002/mds.27876>.
49. Rissardo J.P., Caprara A.L.F. Carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol.* 2020;43(3):66–80. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000387>.
50. Tsai S.C., Sheu S.Y., Chien L.N., Lee H.C., Yuan E.J., Yuan R.Y. High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):2000–2009. <https://doi.org/10.1111/bcp.13630>.
51. Lai C.H., Yeh Y.C., Chen Y.Y. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619854007. <https://doi.org/10.1177/2042098619854007>.
52. Kane J., Rifkin A., Quitkin F., Klein D.F. Extrapyramidal side effects with lithium treatment. *Am J Psychiatry.* 1978;135(7):851–853. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.7.851>.
53. Reches A., Tietler J., Lavy S. Parkinsonism due to lithium carbonate poisoning. *Arch Neurol.* 1981;38(7):471. <https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510070105031>.
54. Gmitterová K., Minář M., Žigrai M., Košťáková Z., Kušnírová A., Valkovič P. Tacrolimus-induced parkinsonism in a patient after liver transplantation – case report. *BMC Neurol.* 2018;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1052-1>.
55. Diaz-Segarra N., Edmond A., Yonclas P. Functional improvement of tacrolimus-induced parkinsonism with amantadine after liver transplantation: a case report. *Clin Neuropharmacol.* 2021;44(4):141–144. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000444>.
56. Marras C., Herrmann N., Fischer H.D., Fung K., Gruneir A., Rochon P.A. et al. Lithium use in older adults is associated with increased prescribing of parkinson medications. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(4):301–309. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.11.004>.
57. Miyagi S., Sekiguchi S., Kawagishi N., Akamatsu Y., Sato A., Fujimori K., Satomi S. Parkinsonism during cyclosporine treatment in liver transplantation: an unusual case report. *Transplant Proc.* 2008;40(8):2823–2824. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.07.053>.
58. Kim H.C., Han S.Y., Park S.B., Suh S.J. Parkinsonism during cyclosporine treatment in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(2):319–321. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.2.319>.

59. Ling H., Bhidayasiri R. Reversible Parkinsonism after chronic cyclosporin treatment in renal transplantation. *Mov Disord.* 2009;24(12):1848–1849. <https://doi.org/10.1002/mds.22530>.
60. Montastruc J.L., Durrieu G. Amiodarone and Parkinsonism: a pharmacovigilance study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(4):781–784. <https://doi.org/10.1111/fcp.12618>.
61. Werner E.G., Olanow C.W. Parkinsonism and Amiodarone Therapy. *Ann Neurol.* 1989;25(6):630–632. <https://doi.org/10.1002/ana.410250618>.
62. Dotti M.T., Federico A. Amiodarone-induced parkinsonism: a case report and pathogenetic discussion. *Mov Disorders.* 1995;10(2):233–234. <https://doi.org/10.1002/mds.870100223>.
63. Malaterre H.R., Renou C., Kallee K., Gauthier A. Akinesia and amiodarone therapy. *Int J Cardiol.* 1997;59(1):107–108. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(96\)02891-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(96)02891-4).
64. Ishida S., Sugino M., Hosokawa T., Sato T., Furutama D., Fukuda A. et al. Amiodarone-induced liver cirrhosis and parkinsonism: a case report. *Clin Neuropathol.* 2010;29(2):84–88. <https://doi.org/10.5414/npp29084>.
65. Sandyk R. Parkinsonism induced by captopril. *Clin Neuropharmacol.* 1985;8(2):197. <https://doi.org/10.1097/00002826-198506000-00013>.
66. Fisher J.F., Dewald J. Parkinsonism associated with intraventricular amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12(1):97–99. <https://doi.org/10.1093/jac/12.1.97>.
67. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
68. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V. et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Farmateka.* 2020;(6):113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
69. The American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia.* 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association; 2021. 312 p. <https://doi.org/appi.books.9780890424841>.

Информация об авторах:

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; t.ostroumova3@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ostroumova.olga@mail.ru

Соловьева Александра Сергеевна, студентка 5 курса, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; soloveva.a.s98@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana M. Ostroumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; t.ostroumova3@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Aleksandra S. Soloveva, 5th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

К вопросу о роли противовоспалительных препаратов в комплексной терапии больных с синдромом карпального канала

С.А. Живолупов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

И.Н. Самарцев¹, <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>, alpinaigor@mail.ru

Р.З. Нажмудинов², <https://orcid.org/0000-0001-9724-6899>, nazhmudinov003@mail.ru

М.Н. Воробьева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0992-3405>, vorobyeva_m@mail.ru

А.И. Власенко¹, <https://orcid.org/0000-0003-3727-8017>, nastya-vlasenko@inbox.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Клиническая больница Святителя Луки; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46, литер А

Резюме

Введение. Синдром карпального канала (СКК) – неврологическое заболевание, относящееся к туннельным мононевропатиям. Существуют различные доказанные схемы лечения больных с применением консервативных и оперативных методов лечения. Однако исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности методов консервативной терапии больных с СКК, недостаточно для выбора тактики лечения.

Цель исследования – изучить терапевтическую эффективность ношения лучезапястного ортеза с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и без них в лечении больных СКК.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 40 пациентов (средний возраст – $32,8 \pm 4,3$ года) с первично установленным диагнозом СКК, поступивших в неврологическое отделение Елизаветинской больницы, в отделение медицинской реабилитации клинической больницы Святителя Луки Санкт-Петербурга в период с 2017 по 2021 г. Больные были рандомизированы в две сопоставимые группы для проведения комплексного консервативного лечения и наблюдения в течение 2 мес. за динамикой неврологических симптомов, шкалы боли, опросника QuickDASH и нейрофизиологических показателей. Первая группа пациентов получала НПВС нимесулид (Нимесил) по 1 пакетику (100 мг) два раза в сутки после еды в течение 4 нед., а вторая группа – НПВС с наложением лучезапястного ортеза в течение 4 нед.

Результаты. Нейрофизиологические показатели в исследуемых группах на этапе скрининга были сопоставимы: дистальная латентность М-ответа (ДЛМО), мс; амплитуда негативного пика М-ответа, мВ; сенсорная латентность (СЛ), мс и сенсорная скорость проведения импульса (ССПИ), м/с: 5,7, 5,3, 3,5 и 31,8 в первой группе и 5,4, 5,5, 3,8 и 32,4 во второй группе ($p > 0,05$ при сравнении соответствующих параметров). После проведения курса лечения выявлены значимые изменения проанализированных показателей ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов, получавших нимесулид и носивших ортез на запястье, эффективность лечения была выше.

Ключевые слова: синдром запястного канала, лучезапястный ортез, нестероидные противовоспалительные средства, туннельные невропатии, срединный нерв, лечение

Для цитирования: Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Нажмудинов Р.З., Воробьева М.Н., Власенко А.И. К вопросу о роли противовоспалительных препаратов в комплексной терапии больных с синдромом карпального канала. *Медицинский совет.* 2021;(19):119–124. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-119-124>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of anti-inflammatory drugs in the complex therapy of patients with carpal tunnel syndrome

Sergey A. Zhivolupov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

Igor N. Samartsev¹, <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>, alpinaigor@mail.ru

Ramazan Z. Nazhmudinov², <https://orcid.org/0000-0001-9724-6899>, nazhmudinov003@mail.ru

Marina N. Vorobieva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0992-3405>, vorobyeva_m@mail.ru

Anastasia I. Vlasenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-3727-8017>, nastya-vlasenko@inbox.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² St Luke Clinical Hospital; letter A, 46, Chugunnaya St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Carpal tunnel syndrome (CTS) is a neurological disease associated with tunnel mononeuropathies. There are various proven treatment regimens for patients with the use of conservative and surgical methods of treatment. Studies devoted to a comparative analysis of the effectiveness of methods of conservative therapy in patients with CTS are not enough to choose a treatment strategy.

Purpose of the study. To study the therapeutic efficacy of wearing a wrist orthosis with and without the use of NSAIDs in the treatment of patients with CTS.

Materials and methods. The study involved 40 patients (the average age of the participants was 32.8 ± 4.3 years) with a primary diagnosis of CTS, who were admitted to the neurological department of the St Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Elizavetinskaya Hospital", the Department of Medical Rehabilitation of St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "St. Luke's Clinical Hospital" in the period from 2017 to 2021. Patients were randomized into two comparable groups for complex conservative treatment and observation for 2 months of the dynamics of neurological symptoms, pain scale, QuickDASH questionnaire and neurophysiological parameters. The first group of patients received NSAIDs (Nimesil), 1 sachet (100 mg of nimesulide) twice a day after meals for 4 weeks, and the second group – NSAIDs with the imposition of a wrist orthosis for 4 weeks.

Results. The study involved 40 patients. The average age of the participants was 32.8 ± 4.3 years (range from 20 to 48 years). Neurophysiological indicators in the studied groups at the screening stage were comparable: distal latency of the M-response (DLMO), ms; the amplitude of the negative peak of the M-response, mV; sensory latency (SL), ms and sensory impulse conduction velocity (SSPI), m/s: 5.7, 5.3, 3.5 and 31.8 in the first group and 5.4, 5.5, 3.8 and 32.4 in the second group ($p > 0.05$ when comparing the corresponding parameters). After the course of treatment, significant changes in the analyzed parameters were revealed ($p < 0.05$).

Conclusions. In patients who received nimesulide and wore a wrist brace, the effectiveness of treatment was higher.

Keywords: carpal tunnel syndrome, wrist orthosis, NSAIDs, tunnel neuropathies, median nerve, treatment

For citation: Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Nazhmudinov R.Z., Vorobieva M.N., Vlasenko A.I. Role of anti-inflammatory drugs in the complex therapy of patients with carpal tunnel syndrome. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-119-124>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром карпального канала (СКК) встречается у 1,5–6% взрослого населения земного шара в любом возрасте, а в определенных группах риска (работающие и служащие в возрасте от 40 до 60 лет) – у 8%, занимая 6-е место в реестре профессиональных заболеваний [1–6]. В основе данной патологии лежит компрессионно-ишемическое повреждение волокон срединного нерва в анатомически узком пространстве канала запястья, поэтому СКК является типичным представителем туннельных невропатий, на долю которого приходится не менее 50% [3, 7–11]. Принципиальными особенностями компрессионно-ишемических невропатий (в т.ч. СКК) являются их поздняя диагностика, прогрессирующий характер заболевания и резистентность к проводимой терапии вследствие двойственного механизма поражения нервных волокон (сдавление и гипоксия), склонность к рецидивированию, что часто приводит к бытовой и трудовой дезадаптации пострадавших и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [3–5, 12].

Трудности своевременной диагностики СКК обусловлены схожестью клинической картины заболевания с неврологическими осложнениями шейного остеохондроза, поэтому больным данного профиля на амбулаторном этапе чаще всего выставляется диагноз «вертеброгенная (дискогенная) шейно-грудная радикулопатия» [13, 14]. Применение специфических клинко-диагностических тестов (проба Фалена, тест Тинеля), опросников (например, Бостонского – Boston Carpal Tunnel Questionnaire, ВСТО), электронейромиографии (ЭНМГ) верхних конечностей, ультразвукового исследования срединных нервов и магнитно-резонансной томографии лучезапястного сустава значительно облегчает проведение дифференциальной диагностики [4, 9–11, 15–17].

Недостаточное клиническое применение вышеперечисленных методов и способов диагностики СКК на ранних этапах заболевания объясняет сложность принятия решения в отношении выбора стратегии (оперативное или консервативное лечение) и тактики ведения больных данного профиля, в связи с чем пациенты зачастую направляются в специализированные учреждения на поздних стадиях заболевания.

Эффективность консервативных методов лечения (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ношение полужесткого лучезапястного ортеза в ночное время в нейтральном положении кисти и инъекции кортикостероидов в просвет запястного канала) доказана в многочисленных исследованиях. При этом ношение лучезапястного ортеза и назначение НПВС являются двумя наиболее часто используемыми терапевтическими процедурами, поскольку использование лучезапястных ортезов, особенно в ночное время, помогает стабилизировать запястье и снять давление со срединного нерва [3, 10, 16–18]. Ортезы обычно носят до полного исчезновения симптомов, что обычно занимает до 4–6 нед., а НПВС или пероральные кортикостероиды принимают в течение короткого времени – от 2 до 4 нед.

Целью исследования был сравнительный анализ терапевтической эффективности ношения лучезапястного ортеза с применением НПВС (100 мг нимесулида два раза в сутки) и без них в лечении больных с первично выявленным СКК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое наблюдательное клиническое исследование проводилось на пациентах с первично установленным диагнозом СКК, поступивших в неврологическое отделение.

ние Елизаветинской больницы, в отделение медицинской реабилитации клинической больницы Святителя Луки Санкт-Петербурга в период с 2017 по 2021 г.

Критерии включения:

- мужчины и женщины 18 лет и старше;
- клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное подтверждение диагноза компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне запястья;
- длительность заболевания менее 6 мес.;
- согласие пациента на проведение диагностики и лечения;
- удовлетворительное состояние здоровья (по оценке исследователя);
- отсутствие хронических заболеваний (коллагенозов, сахарного диабета или нарушения щитовидной железы) и данных о злоупотреблении психоактивными веществами в анамнезе.

Критерии исключения:

- посттравматическая компрессионно-ишемическая невропатия срединного нерва;
- тяжелое психическое заболевание, требующее лечения в психиатрическом стационаре;
- наличие у больных тяжелой соматической патологии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническая ишемическая болезнь сердца), ВИЧ-инфекции, сифилиса, вирусных гепатитов, постковидного синдрома, туберкулеза в анамнезе;
- отсутствие необходимой готовности к сотрудничеству; беременность.
- наличие противопоказаний к приему препарата, применяемого для консервативного лечения, – нимесулида (изложены в инструкции);
- невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и пр.).

После скрининга (клинико-неврологическое обследование с применением тестов Тинеля, Фалена, Дуркана, элевационного и на адгезию срединного нерва, шкалы боли, ЭНМГ, тестирования по опроснику QuickDASH – The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) больные случайным образом были рандомизированы в две сопоставимые группы для проведения комплексного консервативного лечения и наблюдения за динамикой вышеуказанных показателей в течение 2 мес. Интенсивность болевого синдрома определяли по цифровой рейтинговой шкале боли (Numerical Rating Scale – NRS), где баллы – субъективная оценка тяжести боли в рамках 11 пунктов: от 0 – нет боли до 10 – максимальная боль, которую можно представить. Анкетирование пациентов по опроснику QuickDASH позволило количественно оценить степень влияния СКК на функцию пораженной руки с помощью вопросов, в которых пациентам предлагалось оценить уровень сложности выполнения нескольких задач, включая открытие герметичной банки и мытье спины, а также уровень ощущаемой боли за последнюю неделю [10]. ЭНМГ проводилась на аппаратах «Нейро-МВП-4» и «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт», Россия)

с усилителями и стимуляторами экспертного класса, позволяющими оценить параметры невралной проводимости возбуждения в соответствии с международными рекомендациями. ЭНМГ выполнялась с двух сторон по стандартной методике: отводящие электроды накладывались на выступающую точку мышцы в области тенара (*m. abductor pollicis brevis*), иннервируемой исследуемым нервом, стимуляция срединного нерва проводилась в точках наиболее близкого залегания к поверхностным тканям. Анализировались параметры М-ответа (дистальная латентность, амплитуда), потенциалов действия нерва и скорости распространения импульса по нервам [3, 7]. Для измерения сенсорной проводимости возбуждения применялась стандартная методика антидромной стимуляции срединного нерва. Регистрирующие накожные электроды накладывались в зоне проекции исследуемого нерва – 3 см проксимальнее дистальной складки запястья между сухожилиями *m. flexor carpi radialis* и *m. palmaris longus*. Стимулирующие накожные электроды накладывались на ладонную поверхность проксимальной фаланги второго пальца (расстояние между стимулирующими и регистрирующими электродами было в среднем 140 мм) [4].

В исследовании приняли участие 40 пациентов, средний возраст которых составил $32,8 \pm 4,3$ года (от 20 до 48 лет). Большинство из них составляли женщины (30 человек, 75%), офисные сотрудники (22 испытуемых, 55%). Значительной разницы между средним возрастом, гендерным составом и родом занятий участников в группах не наблюдалось ($p = 0,46, 0,23, 0,87$ соответственно).

Первая группа пациентов получала НПВС (Нимесил) по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в сутки после еды в течение 4 нед., а вторая группа – НПВС с ношением лучезапястного ортеза в течение 4 нед. После 4 нед. лечения пациенты проходили повторное обследование. Полученные результаты систематизировались и анализировались согласно общепринятым методикам с использованием программного обеспечения SPSS 17.0. Применялись методы описательной статистики (минимальное и максимальное значения, среднее, стандартное отклонение, медиана). Данные были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное (среднеквадратическое) отклонение. Проверка выборок на нормальный закон распределения производилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для анализа различий количественных переменных использовали парный t -критерий Стьюдента. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У значительного количества больных наблюдались разнообразные сенсорные нарушения в области кисти: как негативные – онемение пальцев, главным образом, второго и третьего (38/95%), так и продуктивные – ощущение «ползания мурашек» (30/75%). Жалобы на двигательные расстройства – слабость, неловкость пальцев

рук – предъявляли лишь 23 пациента (57,5%). Данные клинического тестирования (визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) и QuickDASH) также существенно не различались в группах обследованных больных на этапе скрининга (табл.).

Нейрофизиологические показатели в исследуемых группах на этапе скрининга были сопоставимы: дистальная латентность М-ответа (ДЛМО), мс; амплитуда негативного пика М-ответа, мВ; сенсорная латентность (СЛ), мс и сенсорная скорость проведения импульса (ССПИ), м/с: 5,7, 5,3, 3,5 и 31,8 в первой группе и 5,4, 5,5, 3,8 и 32,4 во второй группе ($p > 0,05$ при сравнении соответствующих параметров). После проведения курса лечения выявлены значимые изменения большинства проанализированных нами показателей, при этом динамика амплитудных показателей оценивалась по степени прироста у пациентов в обеих группах (менее 50% от первоначальных показателей и более 50%) (табл.). Значительная разница была также очевидна, учитывая разницу амплитуд после исследования ($p = 0,000$).

Как следует из анализа данных, представленных в табл., через месяц консервативного лечения в обеих группах больных наблюдалась положительная динамика в виде достоверного уменьшения выраженности болевого синдрома в кисти по шкале NRS, парестезий и онемения пальцев кисти. К этому же сроку были полностью купированы отечный синдром в области лучезапястного сустава и двигательные нарушения (неловкость/слабость пальцев кисти), что проявлялось улучшением показателей опросника QuickDASH ($p < 0,05$). Положительная динамика клинического состояния коррелировала с позитивными изменениями электрофизиологических показателей по данным ЭНМГ в виде улучшения невралной проводимости срединного нерва в области карпального канала.

ОБСУЖДЕНИЕ

СКК занимает особое место среди всех компрессионно-ишемических невропатий ввиду широкой распространенности (86,7% всех компрессионно-ишемических невропатий, 3,8% в популяции), определенной сложности

дифференциальной диагностики и отсутствия стандартизации в подходах к ведению пациентов с этой патологией [13, 14]. Несмотря на отсутствие четких клинических рекомендаций по консервативной терапии СКК, ряд схем ведения пациентов с данной патологией является общепризнанным с позиции доказательной медицины, другие исходят из патогенетической оправданности и мнения отдельных экспертов [7, 10, 15, 16]. В настоящее время показана эффективность следующих терапевтических подходов: модуляция эргономики рабочего места (в случаях профессионального заболевания), иммобилизация кисти путем ношения полужестких ортезов либо тейпирования, НПВС, кортикостероиды перорально и (или) внутривенно, инъекции кортикостероидов внутрь лучезапястного канала [3, 4, 10, 11]. При этом достаточно часто лечение больных данного профиля проходит по типу монотерапии: например, используется только ношение ортеза лучезапястного сустава [4, 10]. В связи с этим целью настоящего исследования был сравнительный анализ терапевтической эффективности ношения лучезапястного ортеза с применением НПВС в лечении больных с первично выявленным СКК и без них.

В качестве НПВС использовался нимесулид, химически известный как N-(4-нитро-2-феноксибензил) метансульфонанилид. В настоящее время нимесулид используется более чем в 50 странах мира [19]. Его отличие от других препаратов данного класса заключается в селективном подавлении циклооксигеназы-2, он тормозит синтез простагландинов в очаге воспаления; оказывает менее выраженное угнетающее влияние на циклооксигеназу-1, а следовательно, реже вызывает побочные эффекты, связанные с угнетением синтеза простагландинов в здоровых тканях [3]. Кроме того, у нимесулида отмечают ЦОГ-независимые эффекты (циклооксигеназы), которые заключаются в продукции и действии окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, это усиливает противовоспалительный и анальгетический эффекты и дополнительно снижает вероятность желудочно-кишечных осложнений. Также интерес в использовании данного препарата вызывает его период полувыведения, который составляет от 3,5 до 6 ч. Данная фармакокинетическая характеристика нимесулида позволяет ему не накапливаться

● **Таблица.** Сравнение средних значений опросников и нейрофизиологических показателей до и после лечения в двух обследованных группах

● **Table.** Comparison of the mean values of questionnaires and neurophysiological parameters before and after treatment in the two surveyed groups

Терапия	Значения опросников и нейрофизиологических показателей до/после лечения					Прирост амплитуды	
	ВАШ	QuickDASH	ДЛМО	СЛ	ССПИ	Менее 50%	Более 50%
Нимесулид (n = 20)	7,1/3,4	56,4/25,5	5,7/4,2	3,5/2,9	31,8/42,4	15 (75%)	5 (25%)
Нимесулид + ортез (n = 20)	7,2/2,8	56,7/23,2	5,4/3,7	3,8/2,7	32,4/52,5	8 (40%)	12 (60%)
Значение p (до и после лечения)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

у пожилых пациентов с субклиническим снижением ренальной функции и (или) концентрации альбуминов плазмы, что делает возможным назначение препарата пациентам с умеренным нарушением почечной функции (группа, находящаяся в зоне риска в отношении терапии НПВС) [20].

Результаты исследования подтвердили эффективность противовоспалительной терапии с применением НПВС и ношения ортеза лучезапястного сустава при СКК 1–2-й стадий. При этом во второй группе больных, получавших нимесулид и носивших ортез лучезапястного сустава, эффективность консервативной терапии по клиническому и ЭНМГ-данным оказалась достоверно выше.

Однако следует отметить, что, помимо нимесулида, другие противовоспалительные препараты также полезны при лечении этого заболевания [10,11]. Использование ортеза позволяет сохранять нейтральное положение кисти в течение суток, что, с одной стороны, предупреждает микротравматизацию срединного нерва, а с дру-

гой – создает предпосылки для его восстановления. А использование противовоспалительных препаратов системно и локально в виде малоинвазивной терапии позволяет снизить степень компрессии срединного нерва в карпальном канале [11].

ВЫВОДЫ

Таким образом, в настоящем исследовании в очередной раз подтверждено превосходство комбинированной терапии над монотерапией на примере компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала. Представляется актуальным продолжение исследований по рассматриваемой проблеме для определения клинической эффективности других терапевтических комбинаций в лечении больных с данной патологией.



Поступила / Received 10.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2021
Принята в печать / Accepted 03.10.2021

Список литературы

- Ходорковский М.А. Синдром запястного канала: все ли проблемы решены? *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2018;(2):27–33. Режим доступа: <https://journals.tsu.ru/uploads/import/1721/files/05.pdf>.
- Bowman A., Rudolfer S., Weller P., Bland J.D.P. A prognostic model for the patient-reported outcome of surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2018;58(6):784–789. <https://doi.org/10.1002/mus.26297>.
- Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Булатов А.Р., Кузина Е.Э., Провоторов Е.А. Многоуровневые поражения периферической нервной системы в клинической практике военной и морской медицины. *Морская медицина*. 2018;4(3):26–35. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2018-4-3-26-35>.
- Genova A., Dix O., Saefan A., Thakur M., Hassan A. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(3):e7333. <https://doi.org/10.7759/cureus.7333>.
- Guan W., Lao J., Gu Y., Zhao X., Rui J., Gao K. Case-control study on individual risk factors of carpal tunnel syndrome. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2761–2766. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5817>.
- Гильвер А.С., Парфенов В.А. Синдром запястного канала в пожилом возрасте. *Доктор.Ру*. 2017;(1):30–34. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/nevrologiya/sindrom-zapyastnogo-kanala>.
- Живолупов С.А., Шапкова Е.Ю., Самарцев И.Н., Федоров К.В. Патогенез и новая стратегия в коррекции нарушений невралной проводимости при компрессионно-ишемических невропатиях (клиническое и экспериментальное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):41–50. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/8/downloads/ru/031997-7298201088>.
- Одинак М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы (обобщение клинического и экспериментального опыта). СПб.: СпецЛит; 2009. 367 с.
- Пономарев В.В., Лукашевич Н.А., Живолупов С.А. Современные способы диагностики и лечения синдрома запястного канала. *Медицинские новости*. 2021;(1):31–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44692311>.
- Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Живолупов С.А., Воробьева М.Н. Современная стратегия дифференциальной диагностики и лечения компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала (клиническое исследование). *Consilium Medicum*. 2017;19(2.2):58–66. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_2_2_nevro/
- современnaya-strategiya-differentsialnoy-diagnostiki-i-lecheniya-kompressionno-ishemicheskoy-nevropa.
- Cranford C.S., Ho J.Y., Kalainov D.M., Hartigan B.J. Carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15(9):537–548. <https://doi.org/10.5435/00124635-200709000-00004>.
- Newington L., Harris E.C., Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):440–453. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.026>.
- Schick C.W., Kaplan F.T. D. Differential Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. In: Duncan S., Kakinoki R. (eds.). *Carpal Tunnel Syndrome and Related Median Neuropathies*. Springer, Cham; 2017. P. 39–49. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57010-5_5.
- Гильвер А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю. Компрессионная невропатия срединного нерва у пациентов пожилого и старческого возраста: диагностика и ошибки диагностики. *Клиническая геронтология*. 2017;23(7–8):3–10. Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id39226/id39487>.
- Меркулов Ю.А., Магомедова А.М., Гамбург А.М., Меркулова Д.М. Клинический опыт применения ипидакрина при туннельной невропатии. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):42–46. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-2-42-46>.
- Burton C.L., Chesterton L.S., Chen Y., van der Windt D.A. Clinical Course and Prognostic Factors in Conservatively Managed Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(5):836.e1–852.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.09.013>.
- Яриков А.В., Туткин А.В., Бояршинов А.А., Фраерман А.П., Перльмуттер О.А. Карпальный туннельный синдром: клиника, диагностика и современные подходы к лечению (краткий обзор). *Медицинский альманах*. 2020;(3):27–35. Режим доступа: <https://files.pimunn.ru/almanakh/2020/3-64%20сайт.pdf>.
- Raihan H.M.A., Ghosh P., Lenka P., Equbal A., Biswas A. Orthotic Treatment Overview of Carpal Tunnel Syndrome. In: Turker H. (ed.). *Peripheral Nerve Disorders and Treatment*. 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85101>.
- Catarro M., Serrano J.L., Ramos S.S., Silvestre S., Almeida P. Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. *Bioorg Chem*. 2019;88:102966. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102966>.
- Воробьева О.В. Взаимосвязь спектра безопасности нимесулида и особенностей его механизма действия, химической структуры и фармакокинетики. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):86–88. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/5c5/5c599ce7d29c9a758f29800d67396aa2.pdf>.

References

- Khodorkovskiy M.A. Carpal tunnel syndrome: are all problems solved? *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii = Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2018;(2):27–33. (In Russ.) Available at: <https://journals.tsu.ru/uploads/import/1721/files/05.pdf>.
- Bowman A., Rudolfer S., Weller P., Bland J.D.P. A prognostic model for the patient-reported outcome of surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2018;58(6):784–789. <https://doi.org/10.1002/mus.26297>.
- Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Bulatov A.R., Kuzina E.E., Provotorov E.A. Multi-level damage of peripheral nervous system in clinical practice of naval and military medicine. *Morskaya meditsina = Marine Medicine*. 2018;4(3):26–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2018-4-3-26-35>.
- Genova A., Dix O., Saefan A., Thakur M., Hassan A. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(3):e7333. <https://doi.org/10.7759/cureus.7333>.
- Guan W., Lao J., Gu Y., Zhao X., Rui J., Gao K. Case-control study on individual risk factors of carpal tunnel syndrome. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2761–2766. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5817>.
- Gilveg A.S., Parfenov V.A. Carpal Tunnel Syndrome in the Elderly. *Doctor.Ru*. 2017;(1):30–34. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/nevrologiya/sindrom-zapyaistnogo-kanala>.
- Zhivolupov S.A., Shapkova E.Yu., Samartsev I.N., Fedorov K.V. Pathogenesis and new strategy in treatment of neuronal conductivity impairments in compression-ischemic neuropathies: a clinical and experimental study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(8):41–50. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/8/downloads/ru/031997-7298201088>.
- Odinak M.M., Zhivolupov S.A. *Diseases and injuries of the peripheral nervous system (generalization of clinical and experimental experience)*. St Petersburg: SpetsLit; 2009. 367 p. (In Russ.).
- Ponomarev V.V., Lukashovich N.A., Zhivolupov S.A. Modern methods of diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome. *Meditsinskiye novosti = Medical News*. 2021;(1):31–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44692311>.
- Samartsev I.N., Rashidov N.A., Zhivolupov S.A., Vorobieva M.N. Modern strategy of differential diagnosis and treatment of compression-ischemic neuropathy of the median nerve at the level of the carpal tunnel (clinical study). 2017;19(2.2):58–66. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_2.2_nevro/sovremennaya-strategiya-differentsialnoy-dagnostiki-i-lecheniya-kompressionno-ishemicheskoy-nevropa.
- Cranford C.S., Ho J.Y., Kalainov D.M., Hartigan B.J. Carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15(9):537–548. <https://doi.org/10.5435/00124635-200709000-00004>.
- Newington L., Harris E.C., Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):440–453. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.026>.
- Schick C.W., Kaplan F.T. D. Differential Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. In: Duncan S., Kakinoki R. (eds.). *Carpal Tunnel Syndrome and Related Median Neuropathies*. Springer, Cham; 2017, pp. 39–49. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57010-5_5.
- Gilveg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G.Yu. Compression neuropathy of the median nerve in elderly and senile patients: diagnosis and diagnostic errors. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2017;23(7–8): 3–10. (In Russ.) Available at: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id39226/id39487>.
- Merkulov Yu.A., Magomedova A.M., Gamburg A.M., Merkulova D.M. Clinical Practice of Ipidacrinum Application in Tunnel Neuropathy. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2020;25(2):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-2-42-46>.
- Burton C.L., Chesterton L.S., Chen Y., van der Windt D.A. Clinical Course and Prognostic Factors in Conservatively Managed Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(5):836.e1–852.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.09.015>.
- Yarikov A.V., Tutkin A.V., Boyarshinov A.A., Fraerman A.P., Perlmutter O.A. Carpal tunnel syndrome: clinical picture, diagnosis and modern approaches to treatment (short review). *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2020;(3):27–35. (In Russ.) Available at: <https://files.pimunn.ru/almanakh/2020/3-64%20сайт.pdf>.
- Raihan H.M.A., Ghosh P., Lenka P., Equbal A., Biswas A. Orthotic Treatment Overview of Carpal Tunnel Syndrome. In: Turker H. (ed.). *Peripheral Nerve Disorders and Treatment*. 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85101>.
- Catarro M., Serrano J.L., Ramos S.S., Silvestre S., Almeida P. Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. *Bioorg Chem*. 2019;88:102966. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102966>.
- Vorobieva O.V. The relationship between the safety spectrum of nimesulide and the features of its mechanism of action, chemical structure and pharmacokinetics. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):86–88. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/5c5/5c599ce7d29c9a758f29800d67396aa2.pdf>.

Информация об авторах:

Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; peroslava@yandex.ru

Самарцев Игорь Николаевич, д.м.н., доцент, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; alpinaigor@mail.ru

Назмудинов Рамазан Загиргаджиевич, врач-невролог отделения медицинской реабилитации, клиническая больница Святителя Луки; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46, литер А, nazhmudinov003@mail.ru

Воробьева Марина Николаевна, к.м.н., заведующая кабинетом функциональной диагностики, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vorobyeva_m@mail.ru

Власенко Анастасия Игоревна, студент, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; nastya-vlasenko@inbox.ru

Information about the authors:

Sergey A. Zhivolupov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; peroslava@yandex.ru

Igor N. Samartsev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; alpinaigor@mail.ru

Ramazan Z. Nazhmudinov, Neurologist, Department of Medical Rehabilitation, St Luke Clinical Hospital; letter A, 46, Chugunnaya St., St Petersburg, 194044, Russia; nazhmudinov003@mail.ru

Marina N. Vorobieva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Functional Diagnostics Room, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vorobyeva_m@mail.ru

Anastasia I. Vlasenko, Student, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nastya-vlasenko@inbox.ru

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-126-133>

Обзорная статья / Review article

Принципы лечения пациентов с диабетической полиневропатией в условиях пандемии COVID-19

В.А. Головачева✉, <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronica@gmail.com

А.А. Головачева, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

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

Резюме

У пациентов, заболевших COVID-19, могут развиваться различные неврологические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы. Известно, что сахарный диабет (СД) 1-го или 2-го типа, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, пожилой и старческий возраст, мужской пол являются факторами риска тяжелого течения и развития осложнений COVID-19. В настоящее время пандемия COVID-19 продолжается, и пациентам с перечисленными факторами риска рекомендуется соблюдать режим социального ограничения или самоизоляции. Для данной категории пациентов наиболее приемлемо амбулаторное лечение. Пациенты с СД, перенесшие COVID-19, имеют риск развития или прогрессирования диабетической полиневропатии (ДПН). Представляется актуальным разработка принципов эффективного лечения пациентов с СД и ДПН в амбулаторных условиях. Коррекция уровня гликемии, диета, нормализация веса, терапия сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний, повышение физической активности, нормализация сна, поддержание нормального психологического состояния – это основные принципы лечения пациентов с СД и ДПН в условиях пандемии COVID-19. Патогенетическая терапия ДПН продолжает обсуждаться, в нашей стране широко применяются препараты витаминов группы В, альфа-липоевой кислоты. Препараты витаминов группы В могут применяться в виде таблеток или растворов для внутримышечных инъекций. Обсуждается эффективность витаминов группы В (В1, В6, В12) в лечении тяжелого течения COVID-19, предупреждения осложнений COVID-19, особенно у пациентов пожилого возраста и с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, лечение, витамины группы В, тиамин, пиридоксин, цианкобаламин, COVID-19

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А. Принципы лечения пациентов с диабетической полиневропатией в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(19):126–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-126-133>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Principles of Treatment of Patients with Diabetic Polyneuropathy in the COVID-19 Pandemic

Veronika A. Golovacheva✉, <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronica@gmail.com

Angelica A. Golovacheva, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

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

Abstract

Patients with COVID-19 may develop various neurological disorders of the central and peripheral nervous systems. It is known that diabetes mellitus (DM) type 1 or 2, cardiovascular diseases, obesity, old age and old age, male gender are risk factors for a severe course and complications of COVID-19. Currently, the COVID-19 pandemic is ongoing, and patients with the listed risk factors are recommended to follow a regime of social restriction or self-isolation. Outpatient treatment is most appropriate for this category of patients. Patients with diabetes who have undergone COVID-19 are at risk of developing or progressing diabetic polyneuropathy (DPN). It seems relevant to develop the principles of effective treatment of patients with DM and DPN in outpatient settings. Glycemic level correction, diet, weight normalization, therapy of combined cardiovascular diseases, an increase of physical activity, sleep normalization, maintenance of normal psychological state are the main principles of treatment of patients with DM and DPN in COVID-19 pandemic conditions. Pathogenetic therapy of DPN continues to be discussed, in our country the preparations of B vitamins, alpha-lipoic acid are widely used. B-group vitamin preparations can be used in the form of tablets or solutions for intramuscular injections. The effectiveness of B vitamins (B1, B6, B12) in the treatment of a severe course of COVID-19, prevention of complications of COVID-19, especially in elderly patients and with diabetes is discussed.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, treatment, B vitamins, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, COVID-19

For citation: Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. Principles of Treatment of Patients with Diabetic Polyneuropathy in the COVID-19 Pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-126-133>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Впервые о серии случаев инфекционных пневмоний, вызванных новым вирусом, сообщили в декабре 2019 г. В Китае были зарегистрированы первые случаи заражения. Новый вирус назвали «коронавирус-2», вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), а заболевание – «коронавирусная болезнь 2019» (coronavirus disease 2019, COVID-19) [1]. Из-за быстрого распространения инфекции и смертельных случаев заболевания ВОЗ официально объявила о пандемии 11 марта 2020 г. [2]. Изначально сообщалось о том, что SARS-CoV-2 поражает преимущественно дыхательную систему, и самые частые симптомы заболевания – кашель и лихорадка [3]. У 20% пациентов развивались тяжелые, угрожающие жизни осложнения со стороны дыхательной системы [4]. На сегодняшний день появляется все больше данных о том, что COVID-19 – системное заболевание, поражающее различные органы и ткани, в частности, центральную и периферическую нервную системы [1–5]. Выяснено, что вследствие COVID-19 могут развиваться различные неврологические нарушения: острый менингоэнцефалит, острый геморрагический энцефалит, энцефалопатия критических состояний, ишемический и геморрагический инсульт, краниальные мононевропатии, синдром Гийена – Барре [5].

Сахарный диабет (СД) 1-го или 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, пожилой и старческий возраст, мужской пол – факторы риска тяжелого течения COVID-19. Среди пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии в связи с COVID-19, распространены СД и сердечно-сосудистые заболевания [6]. Из-за наличия макро- и микроангиопатии у пациентов с СД повышен риск развития осложнений вследствие COVID-19. Микроангиопатия у пациентов с СД ассоциирована с повышенным риском смерти от COVID-19 [7]. Предполагают, что диабетическая невропатия и дисфункция вегетативной нервной системы на фоне СД нарушают формирование иммунного ответа на вирусные инфекции [8].

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – распространенное неврологическое осложнение СД, встречается более чем у 50% пациентов с СД и клинически проявляется поражением дистальных отделов периферических нервов конечностей [9]. У пациентов, инфицированных и перенесших COVID-19, повышается риск развития и прогрессирования ДПН [10]. На сегодняшний день актуальны вопросы лечения пациентов с ДПН в условиях пандемии COVID-19.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В условиях пандемии COVID-19 пациентам пожилого и старческого возраста, страдающим СД, рекомендуется соблюдать режим социального ограничения

или самоизоляции. Так как СД, пожилой и старческий возраст относятся к факторам риска тяжелого течения COVID-19, а нахождение в стационаре повышает риск инфицирования, то для данной категории пациентов предпочтительно амбулаторное лечение ДПН. Особую актуальность на сегодняшний день приобретает разработка эффективного плана ведения пациентов с СД и ДПН в амбулаторных условиях.

Лечение, которое бы могло полностью восстановить поврежденные вследствие СД периферические нервы, отсутствует [11]. Потому профилактика ДПН и лечение полиневропатии уже на ранней, даже преддиабетической стадии, – ключевой компонент в ведении пациентов с СД [12]. Лечение ДПН состоит из адекватной терапии СД, коррекции сочетанных сердечно-сосудистых факторов риска, образа жизни, симптоматической фармакотерапии боли и патогенетической терапии.

ОПТИМАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ

Основа ведения пациентов с СД и ДПН – оптимальный контроль уровня гликемии [9, 13]. Однако результаты исследований для пациентов с СД 1-го и 2-го типа отличаются. Так, оптимальный контроль уровня гликемии у пациентов с СД 1-го типа позволяет достоверно предупредить развитие ДСПН, а также значимо замедлить прогрессирование ДПН. К данному выводу пришли авторы крупного Кохрановского метаанализа [14]. В отношении пациентов с СД 2-го типа были получены другие результаты. Оптимальный контроль уровня гликемии при СД 2-го типа позволяет предупредить и замедлить прогрессирование ДПН, но не в такой значимой степени, как при СД 1-го типа [15]. Авторы обзоров и метаанализов считают, что у пациентов с СД 2-го типа вид фармакотерапии (таблетированные сахароснижающие средства или инсулин) и интенсивность этой терапии влияют на риск развития и прогрессирования ДПН. Также среди пациентов с СД 2-го типа распространены сердечно-сосудистые заболевания, которые оказывают влияние на развитие и прогрессирование ДПН. Необходимы дальнейшие исследования, учитывающие перечисленные факторы.

ОБРАЗ ЖИЗНИ И КОРРЕКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Для пациентов с СД большое значение имеет образ жизни [12]. Поддержание нормальной массы тела, физическая активность в течение дня, соблюдение диеты помогают поддерживать оптимальный уровень гликемии, предупреждать развитие и прогрессирование ДПН. Артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение – факторы риска ДСПН, поэтому необходима их адекватная коррекция. Для всех пациентов с СД, особенно 1-го типа, необходима психологическая поддержка. Эмоциональные расстройства (тревожность, сниженное настроение) могут нарушать сон, усиливать восприятие боли и других неприятных ощущений в ногах, снижать приверженность паци-

ентов к соблюдению диеты и фармакотерапии СД. При наличии сочетанных психологических проблем или невротических расстройств эффективно применение когнитивно-поведенческой терапии – метода психотерапии, который включен в рекомендации по лечению сахарного диабета, тревоги, депрессии, инсомнии и хронической боли. В условиях пандемии COVID-19 повысилась заболеваемость психическими расстройствами в общей популяции [16]. Пациенты с СД, вынужденные соблюдать режимы социальной ограниченности и самоизоляции и имеющие риски тяжелого течения COVID-19, относятся к группе людей с высокой вероятностью развития психологических проблем. С началом пандемии отмечается рост распространенности депрессии, тревожных расстройств, посттравматических стрессовых расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств [17]. Поэтому при ведении пациентов с СД и ДПН в современных условиях важно обращать особое внимание на их психологическое состояние. Для оценки симптомов тревоги и депрессии могут использоваться такие опросники, как Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scal) [18], Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) [19], Шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory) [20], Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) [21], Шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Anxiety) [22].

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Если у пациента с ДПН развилась невропатическая боль, то достижение нормального уровня гликемии часто не приводит к значимому облегчению боли [23]. Пока не разработано специфической патогенетической фармакотерапии боли при ДПН. Поэтому единственный метод, который может значимо облегчить невропатическую боль, – это терапия антиконвульсантами или антидепрессантами. В США для лечения болевой ДПН одобрены дулоксетин и прегабалин. В Великобритании amitriptilin, дулоксетин, прегабалин и габапентин рекомендуются как препараты первой линии для лечения болевой формы ДПН [12]. Выбор лекарственного препарата проводит врач, учитывая противопоказания и сопутствующие заболевания, а также сочетанные жалобы у пациента с ДПН (бессонница, тревожность, сниженное настроение, головная боль напряжения и т.д.).

Габапентин и прегабалин (препараты из группы антиконвульсантов) обладают высокой эффективностью в облегчении невропатической боли при ДПН, но часто вызывают такие побочные эффекты, как несистемное головокружение и ощущение шаткости при ходьбе, сонливость в течение дня [12]. Авторы недавнего статистического анализа показали, что злоупотребление габапентином и прегабалином ассоциировано с повышением смертности среди пациентов [24]. Если данные препараты принимаются в терапевтических дозах, то риск развития зависимости от них ниже, чем от бензодиазепинов,

алкоголя и опиоидов¹. Другие антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, феноитоин, ламотриджин) обладают ограниченными возможностями в лечении болевой ДПН, но могут оказаться эффективными у некоторых пациентов [25].

Авторы Кохрановского обзора заключили, что дулоксетин (антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) в дозе 60 мг и 120 мг эффективен в лечении болевой ДПН и редко вызывает побочные эффекты (тошноту, сонливость в течение дня, головокружение, запоры, сухость во рту, снижение аппетита) [26]. Amitriptilin (трициклический антидепрессант) продолжают рекомендовать для лечения болевой ДПН, но по результатам недавнего Кохрановского обзора он обладает ограниченной эффективностью в лечении невропатической боли и часто вызывает различные побочные эффекты (сухость во рту, запоры, ортостатическую гипотензию, сонливость в течение дня) [27]. Amitriptilin следует с осторожностью назначать пациентам старше 60 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний.

При отсутствии эффекта от антиконвульсантов и антидепрессантов, выраженной боли назначают опиоидные препараты [12]. Однако риск развития зависимости от опиоидных препаратов очень высок.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Наибольший практический интерес и дискуссию среди экспертов вызывает патогенетическая терапия [9, 12, 13]. Учитывая, что патогенетические механизмы развития ДПН до конца не ясны, то и препараты, действующие на патогенез заболевания, продолжают разрабатываться и изучаться. Среди экспертов мнения разделяются: одни утверждают, что патогенетической терапии ДПН нет, другие считают, что к патогенетической терапии относятся альфа-липоевая кислота (АЛК) и витамины группы В. Мнение последних базируется на результатах клинических исследований и тех знаниях о патогенезе ДПН, которые существуют сегодня. В российской практике широко применяются витамины группы В и АЛК в лечении пациентов с ДПН в стационарных и амбулаторных условиях.

Альфа-липоевая кислота. Известно, что АЛК была обнаружена в митохондриях как вещество, выполняющее функцию коэнзима [28]. АЛК катализирует окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот (пирувата и альфа-кетоглутарата). АЛК – липофильный антиоксидант, при введении в организм восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая нейтрализует свободные радикалы и супероксиды [29]. Данные функции и определяют возможности применения АЛК в лечении пациентов с ДПН, потому что при СД происходит повреждение нервных волокон и микроциркуляторного русла вследствие окислительного стресса. Опубликованы дан-

¹ Deaths Related To Drug Poisoning in England and Wales Statistical Bulletins. 2018. Available at: <https://ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsrelatedtodrugpoisoninginenglandandwales/2018registrations.76>.

ные, свидетельствующие, что АЛК оказывает защитное действие на структуры периферической нервной системы у пациентов с COVID-19 [30]. M. Zhong et al. опубликовали данные об эффективности АЛК в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 [31]. В исследование были включены 17 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которые были рандомизированы в две группы: 9 пациентов получали стандартную терапию и плацебо, 8 пациентов – стандартную терапию и АЛК в дозе 1200 мг внутривенно в течение 7 дней. Через 30 дней наблюдения в группе, получавшей АЛК, выжило почти в три раза больше пациентов, чем в группе плацебо. Препараты АЛК выпускаются в форме растворов для внутривенных инфузий и таблеток. Проведено много клинических исследований, в которых показана эффективность и безопасность обеих форм АЛК для лечения ДПН [29, 32–35]. В условиях пандемии COVID-19 предпочтительно амбулаторное лечение пациентов с ДПН, поэтому актуально назначение АЛК в таблетированной форме.

Витамины группы В. В медицинской практике применяются комбинированные препараты витаминов группы В для лечения различных заболеваний, в частности для терапии ДПН [36]. Витамины группы В выполняют важные функции в метаболических процессах, происходящих в нервной системе [37]. Тиамин (В1) участвует в регенерации поврежденных нервных волокон и осуществляет энергетическое обеспечение аксонального транспорта [38]. Его активная форма – тиаминдифосфат, являющийся кофактором ферментов транскетолазы, пируватдегидрогеназы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы. При СД снижается активность перечисленных ферментов, происходит накопление промежуточных продуктов метаболизма глюкозы, которые оказывают повреждающее действие на нервные волокна [39, 40].

Пиридоксин (В6) – кофактор для более 100 ферментов [41]. Пиридоксин участвует в регуляции метаболизма аминокислот, в продукции катехоламинов, гистамина и гамма-аминомасляной кислоты, в синтезе транспортных белков нервных волокон. Цианокобаламин (В12) участвует в формировании структурных компонентов клеточных мембран, играет роль в делении клеток и кроветворении, в регуляции обмена липидов и аминокислот, в важнейших биохимических процессах миелинизации нервных волокон [42]. Цианокобаламин играет важную роль в физиологии нервной системы, поскольку участвует в биосинтезе миелина, а также способствует купированию нейрогенной боли. Кроме того, этот витамин ускоряет регенерацию нервных волокон, активируя синтез нуклеиновых кислот, липопротеинов, необходимых для построения клеточных мембран и миелиновой оболочки. Дефицит цианокобаламина признан одним из факторов, предрасполагающих к демиелинизации, частота дефицита этого витамина увеличивается с возрастом [43, 44].

Результаты клинических исследований показали эффективность и безопасность применения комбинированных препаратов группы В в лечении ДПН [45–47]. В российской неврологической практике широко исполь-

зуется препарат Нейромультивит, который выпускается в форме таблеток и растворов для внутримышечных инъекций. В одной ампуле для внутримышечных инъекций содержится 2 мл препарата Нейромультивит, что соответствует 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1 мг цианокобаламина. В одной таблетке препарата Нейромультивит содержится 100 мг тиамина гидрохлорида, 200 мг пиридоксина гидрохлорида, 0,2 мг цианокобаламина. Эффективность и безопасность препарата Нейромультивит показана в клинических исследованиях по лечению ДПН. Р.А. Манушарова с соавт. изучали эффективность и безопасность пероральной формы препарата Нейромультивит, в котором приняли участие 24 пациента с диагнозом СД 2-го типа в возрасте 23–62 лет, длительность СД2 составляла $12 \pm 0,8$ года. Препарат Нейромультивит назначался по 1 табл. 3 раза в день после еды в течение 4 нед. До и после лечения проводилась оценка индивидуальной переносимости препарата, наличия побочных эффектов, показателей углеводного обмена, доз инсулина и частоты гипогликемических состояний. На фоне терапии препаратом Нейромультивит было отмечено снижение количества жалоб на неприятные болезненные ощущения (боли, парестезии, онемение, жжение), получена положительная динамика при исследовании чувствительности (болевого, температурной, вибрационной, тактильной). Авторы исследования сделали вывод, что препарат Нейромультивит может быть рекомендован в качестве лечения в составе комплексной патогенетической терапии у больных с ДПН [48]. А.Ю. Токмакова с соавт. оценивали влияние препарата Нейромультивит на интенсивность клинических проявлений ДПН у больных СД2. В исследовании приняли участие 15 пациентов, средний возраст составил $61,5 \pm 0,7$ года, длительность заболевания от 1 года до 30 лет. Все больные предъявляли жалобы на неприятные ощущения в нижних конечностях. Практически все включенные в исследование пациенты входили в группу риска развития синдрома диабетической стопы, несмотря на то что давность заболевания у некоторых из них составляла лишь 2 года. У подавляющего большинства больных была выявлена декомпенсация диабета ($HbA_{1c} 8,7 \pm 0,4\%$, норма до 5,7%). У всех пациентов с СД2 были диагностированы выраженные признаки ДПН, протекающей на фоне декомпенсированного углеводного обмена. Препарат Нейромультивит назначали по 3 табл. в сутки, длительность терапии составила 3 мес. Авторы сделали вывод, что препарат Нейромультивит оказывает достоверное положительное влияние на тактильную и вибрационную чувствительность стоп, а также значительно уменьшает интенсивность болевого синдрома [49].

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19


Стратегии фармакотерапии для лечения ДПН у пациентов, перенесших COVID-19, пока не разработаны. Потенциально для данной категории пациентов

целесообразно назначение препаратов, обладающих антиоксидантным и нейропротективным действием. На сегодняшний день обсуждается роль витаминов группы В в лечении COVID-19 и постковидном синдроме, в лечении пациентов с СД в острый период COVID-19 и в период восстановления. Авторы исследования из Саудовской Аравии изучали эффективность добавления тиамин к стандартной терапии COVID-19 при тяжелом течении [50]. В исследование было включено 738 пациентов, среди которых 88 пациентов получали тиамин в дозе 100 мг в день в течение 7 дней. Авторы сделали вывод, что добавление тиамин к лечению снижает вероятность развития тромбозов и смерти пациента. В исследовании бразильских авторов также изучалась эффективность добавления тиамин к терапии пациентов с COVID-19 тяжелого течения и энцефалопатией [51]. Авторы показали, что добавление тиамин привело к улучшению неврологического статуса пациентов и снижению смертности. Эффективность применения тиамин при тяжелом течении COVID-19 связывают с тем, что у пациентов с цитокиновым штормом снижается уровень тиамин. Восполнение дефицита тиамин улучшает иммунный ответ и повышает шансы на выздоровление. Предполагают, что применение тиамин на ранней стадии COVID-19 может снижать выраженность гипоксии и вероятность госпитализации пациента [52]. Опубликованы данные о том, что пероральный прием витамина В6 снижает патологическую агрегацию тромбоцитов и препятствует образованию тромбов [53]. Показано, что прием витамина В6 может улучшать течение COVID-19 – снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений [52]. Обсуждается положительное влияние терапии витамином В12 на течение COVID-19 [54].

С возрастом увеличивается распространенность дефицита витаминов группы В. Так, среди пациентов пожилого возраста дефицит витамина В12 наблюдается в 21% слу-

чаев [55]. У пожилых пациентов с СД чаще, чем у здоровых людей, выявляется дефицит витаминов В1, В6, В12 [54, 56]. Учитывая исходное наличие микро- и макроангиопатии, распространенную недостаточность витаминов группы В и риск тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов с СД, можно предположить, что применение комбинированных препаратов группы В (В1, В6, В12) может улучшать течение COVID-19 и восстановление после перенесенного COVID-19 у данной категории пациентов [53]. Необходимо проведение соответствующих клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СД – это фактор риска тяжелого течения и осложнений COVID-19. У пациентов с СД, перенесших COVID-19, повышается риск развития и/или прогрессирования неврологических осложнений, в т.ч. ДПН. В условиях пандемии COVID-19 необходима разработка тактики ведения пациентов с СД и ДПН. Фармакологическая коррекция уровня гликемии, диета, терапия сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний – основа ведения пациентов с СД и его осложнениями. В качестве патогенетической терапии ДПН в условиях пандемии COVID-19 оправданно применение препаратов АЛК и витаминов группы В. Получены данные, что применение витаминов группы В улучшает течение COVID-19 и способствует снижению смертности. В РФ для лечения ДПН широко используется Нейромультивит – комбинированный препарат витаминов группы В (В1, В6, В12), выпускаемый в виде растворов для внутримышечных инъекций и в таблетированной форме. 

Поступила / Received 30.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2021
Принята в печать / Accepted 16.10.2021

Список литературы

- Alonso-Lana S., Marqu   M., Ruiz A., Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:588872. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.588872>.
- World Health Organization (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-190. Available at: https://who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6.
- Boutoleau-Bretonni  re C., Pouclet-Courtemanche H., Gillet A., Bernard A., Deruet A.L., Gouraud I. et al. The Effects of Confinement on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):41–47. <https://doi.org/10.3233/JAD-200604>.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020;11:498. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00498>.
- Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11–30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>.
- Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M., Al-Salameh A., Allix I. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–1515. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>.
- Pitocco D., Viti L., Santoliquido A., Tartaglione L., Di Leo M., Bianchi A. et al. Diabetic neuropathy: a risk factor for severe COVID-19? *Acta Diabetol.* 2021;58(5):669–670. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01658-7>.
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
- Odriozola A., Ortega L., Martinez L., Odriozola S., Torrens A., Corroleu D. et al. Widespread sensory neuropathy in diabetic patients hospitalized with severe COVID-19 infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108631. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108631>.
- Kioskli K., Scott W., Winkley K., Kylakos S., McCracken L.M. Psychosocial factors in painful diabetic neuropathy: a systematic review of treatment trials and survey studies. *Pain Med.* 2019;20:1756–1773. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz071>.
- Yang H., Sloan G., Ye Y., Wang S., Duan B., Tesfaye S., Gao L. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00929>.
- Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association.

- Diabetes Care.* 2005;28(4):956–962. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.956>.
14. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6(6):CD007543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007543.pub2>.
 15. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0528-7>.
 16. Cullen W., Gulati G., Kelly B.D. Mental health in the COVID-19 pandemic. *QJM.* 2020;113(5):311–312. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa110>.
 17. Pérez-Cano H.J., Moreno-Murguía M.B., Morales-López O., Crow-Buchanan O., English J.A., Lozano-Alcázar J., Somilleda-Ventura S.A. Anxiety, depression, and stress in response to the coronavirus disease-19 pandemic. *Cir Cir.* 2020;88(5):562–568. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000561>.
 18. Smarr K.L., Keefer A.L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11 Suppl.):S454–466. <https://doi.org/10.1002/acr.20556>.
 19. Richter P., Werner J., Heerlein A., Kraus A., Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 1998;31(3):160–168. <https://doi.org/10.1159/000066239>.
 20. Beck S.B. Eyelid conditioning as a function of cs intensity, ucs intensity, and manifest anxiety scale score. *J Exp Psychol.* 1963;66:429–438. <https://doi.org/10.1037/h0042820>.
 21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
 22. Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *Occup Med (Lond).* 2015;65(7):601. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054>.
 23. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009;10:393–400. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x>.
 24. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings.* London: National Institute for Health and Care Excellence, (UK); 2013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577930>.
 25. Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs.* 2014;28:491–496. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0164-4>.
 26. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S.H., Perkins B.A., Baconja M. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):629–638. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1225>.
 27. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;Cd007115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3>.
 28. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>.
 29. Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет.* 2014;(5):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-5-38-43>.
 30. Cure E., Cumhur Cure M. Alpha-lipoic acid may protect patients with diabetes against COVID-19 infection. *Med Hypotheses.* 2020;143:110185. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110185>.
 31. Zhong M., Sun A., Xiao T., Yao G., Sang L., Zheng X. et al. A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266>.
 32. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia.* 1995;38(12):1425–1433. <https://doi.org/10.1007/BF00400603>.
 33. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(7):421–430. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1212132>.
 34. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003;26(3):770–776. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>.
 35. Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med.* 2003;9(3):294–299. <https://doi.org/10.1038/nm834>.
 36. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., Bautista-Velez G.G., Villaruz-Sulit M.V., Tan J.J. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD004573. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004573.pub3>.
 37. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике. *Международный неврологический журнал.* 2008;(5):89–93. Режим доступа: <https://www.mif-ua.com/archive/article/7441>.
 38. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol.* 2008;28(7):923–931. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9297-7>.
 39. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43(2):71–77. <https://doi.org/10.5141/cpp43071>.
 40. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(10):600–605. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065351>.
 41. Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C., Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules.* 2009;14(1):329–351. <https://doi.org/10.3390/molecules14010329>.
 42. Markle H.V. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996;33(4):247–356. <https://doi.org/10.3109/10408369609081009>.
 43. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В12. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):122–129. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-rasstroystva-pri-defitsite-vitamina-v12>.
 44. Jayabalan B., Low L.L. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* 2016;57(2):55–59. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016027>.
 45. Верткин А.Л., Городецкий В.В. В чем преимущество бенфотиаминсодержащих препаратов Мильгамма и Бенфогамма в лечении диабетической полинейропатии. *Фарматека.* 2006;(11):83–89. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6589>.
 46. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2003;(2):6–9. Режим доступа: <https://medi.ru/info/11187>.
 47. Парфенов В.А., Головачева В.А., Фадеев В.В., Воловик А.Ю., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода. *Медицинский совет.* 2017;(15):71–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-71-79>.
 48. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Применение Нейромультивита при диабетической периферической полинейропатии. *Медицинский совет.* 2011;(1-2):68–71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-neyromultivita-pri-diabeticheskoy-perifericheskoy-polineyroptii>.
 49. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2001;4(2):33–35. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5660>.
 50. Al Sulaiman K., Aljuhani O., Al Dossari M., Alshahrani A., Alharbi A., Algarni R. et al. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two-center propensity score matched study. *Crit Care.* 2021;25(1):223. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03648-9>.
 51. Branco de Oliveira M.V., Irikura S., Lourenço F.H. B., Shinsato M., Irikura T.C. D. B., Irikura R.B. et al. Encephalopathy responsive to thiamine in severe COVID-19 patients. *Brain Behav Immun Health.* 2021;14:100252. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100252>.
 52. Shakoor H., Feehan J., Mikkelsen K., Al Dhaheri A.S., Ali H.I., Platat C. et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas.* 2021;144:108–111. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.007>.
 53. Kumrungsee T., Zhang P., Chartkul M., Yanaka N., Kato N. Potential Role of Vitamin B6 in Ameliorating the Severity of COVID-19 and Its Complications. *Front Nutr.* 2020;7:562051. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.562051>.
 54. Lopes M.J. S. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences.* 2020;11(3):1–5. Available at: <https://gsonlinepress.com/journals/gscbps/content/can-vitamin-b12-be-adjuvant-covid-19-treatment>.
 55. Менделевич Е.Г. Дефицит витаминов группы В: аспекты диагностики и терапии. *ПМЖ.* 2016;24(7):442–444. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/nevrologiya/Deficit_vitaminov_gruppy_V_aspekty_diagnostiki_terapii.
 56. Бирюкова Е.В., Ганненкова Е.С., Соловьева И.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? *ПМЖ.* 2020;28(1):14–19. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/endokrinologiya/Diabeticheskaya_polineyroptiya_chego_my_dostigli_v_ponimanii_problemy.

References

- Alonso-Lana S., Marquí M., Ruiz A., Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:588872. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.588872>.
- World Health Organization (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-190. Available at: https://who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6.
- Boutoleau-Bretonnière C., Pouclet-Courtemanche H., Gillet A., Bernard A., Deruet A.L., Gouraud I. et al. The Effects of Confinement on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):41–47. <https://doi.org/10.3233/JAD-200604>.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020;11:498. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00498>.
- Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11–30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>.
- Cariori B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M., Al-Salameh A., Allix I. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–1515. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>.
- Pitocco D., Viti L., Santoliquido A., Tartaglione L., Di Leo M., Bianchi A. et al. Diabetic neuropathy: a risk factor for severe COVID-19? *Acta Diabetol.* 2021;58(5):669–670. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01658-7>.
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
- Ordiozola A., Ortega L., Martinez L., Ordiozola S., Torrens A., Corroleu D. et al. Widespread sensory neuropathy in diabetic patients hospitalized with severe COVID-19 infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108631. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108631>.
- Kioskili K., Scott W., Winkley K., Kyllakos S., McCracken L.M. Psychosocial factors in painful diabetic neuropathy: a systematic review of treatment trials and survey studies. *Pain Med.* 2019;20:1756–1773. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz071>.
- Yang H., Sloan G., Ye Y., Wang S., Duan B., Tesfaye S., Gao L. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00929>.
- Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956–962. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.956>.
- Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6(6):CD007543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007543.pub2>.
- Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0528-7>.
- Cullen W., Gulati G., Kelly B.D. Mental health in the COVID-19 pandemic. *QJM.* 2020;113(5):311–312. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa110>.
- Pérez-Cano H.J., Moreno-Murguía M.B., Morales-López O., Crow-Buchanan O., English J.A., Lozano-Alcázar J., Somilleda-Ventura S.A. Anxiety, depression, and stress in response to the coronavirus disease-19 pandemic. *Cir Cir.* 2020;88(5):562–568. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000561>.
- Smarr K.L., Keefer A.L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11 Suppl.):S454–466. <https://doi.org/10.1002/acr.20556>.
- Richter P., Werner J., Heerlein A., Kraus A., Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 1998;31(3):160–168. <https://doi.org/10.1159/000066239>.
- Beck S.B. Eyelid conditioning as a function of cs intensity, ucs intensity, and manifest anxiety scale score. *J Exp Psychol.* 1963;66:429–438. <https://doi.org/10.1037/h0042820>.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
- Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *Occup Med (Lond).* 2015;65(7):601. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054>.
- Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009;10:393–400. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x>.
- Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings.* London: National Institute for Health and Care Excellence, (UK); 2013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577930>.
- Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs.* 2014;28:491–496. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0164-4>.
- Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S.H., Perkins B.A., Baconja M. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):629–638. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1225>.
- Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;Cd007115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3>.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>.
- Strokov I.A., Fokina A.S., Strokov K.I., Dronkova O.O. Modern principles of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(5):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-5-38-43>.
- Cure E., Cumhur Cure M. Alpha-lipoic acid may protect patients with diabetes against COVID-19 infection. *Med Hypotheses.* 2020;143:110185. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110185>.
- Zhong M., Sun A., Xiao T., Yao G., Sang L., Zheng X. et al. A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266>.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia.* 1995;38(12):1425–1433. <https://doi.org/10.1007/BF00400603>.
- Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(7):421–430. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1212132>.
- Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003;26(3):770–776. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med.* 2003;9(3):294–299. <https://doi.org/10.1038/nm834>.
- Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., Bautista-Velez G.G., Villaruz-Sulit M.V., Tan J.J. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD004573. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004573.pub3>.
- Luckij I.S., Lyutikova L.V., Luckij E.I. B vitamins in neurological practice. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal = International Neurological Journal.* 2008;(5):89–93. (In Russ.) Available at: <https://www.mif-ua.com/archive/article/7441>.
- Bà A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol.* 2008;28(7):923–931. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9297-7>.
- Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43(2):71–77. <https://doi.org/10.5414/cpp43071>.
- Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(10):600–605. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065351>.
- Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C., Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules.* 2009;14(1):329–351. <https://doi.org/10.3390/molecules14010329>.
- Markle H.V. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996;33(4):247–356. <https://doi.org/10.3109/10408369609081009>.
- Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shulpekova Yu.O., Andreyev E.A. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic*

- Archive. 2019;91(4):122–129. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-rasstroystva-pri-defitsite-vitamina-v12>.
44. Jayabalan B., Low L.L. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* 2016;57(2):55–59. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016027>.
 45. Vertkin A.L., Gorodeckij V.V. What is the advantage of benfotiamine-containing drugs Milgamma and Benfogamma in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Farmateka.* 2006;(11):83–89. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6589>.
 46. Markina O.A. The importance of the dosage form and the route of administration of B vitamins to ensure effective treatment of diabetic polyneuropathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2003;(2):6–9. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/11187>.
 47. Parfenov V.A., Golovacheva V.A., Fadeev V.V., Volovik A.Yu., Golovacheva A.A. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(15): 71–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-71-79>.
 48. Manusharova R.A., Cherkeзов D.I. The use of Neuromultivitis in diabetic peripheral polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2011;(1-2):68–71. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-neuromultivita-pri-diabeticheskoy-perifericheskoy-polineyropatii>.
 49. Tokmakova A.Yu., Antsiferov M.B. The possibilities of using neuromultivitis in the complex therapy of polyneuropathy in patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2001;4(2):33–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5660>.
 50. Al Sulaiman K., Aljuhani O., Al Dossari M., Alshahrani A., Alharbi A., Algarni R. et al. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two-center propensity score matched study. *Crit Care.* 2021;25(1):223. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03648-9>.
 51. Branco de Oliveira M.V., Irikura S., Lourenço F.H. B., Shinsato M., Irikura T.C. D. B., Irikura R.B. et al. Encephalopathy responsive to thiamine in severe COVID-19 patients. *Brain Behav Immun Health.* 2021;14:100252. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100252>.
 52. Shakoor H., Feehan J., Mikkelsen K., Al Dhaheri A.S., Ali H.I., Platat C. et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas.* 2021;144:108–111. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.007>.
 53. Kumrungsee T., Zhang P., Chartkul M., Yanaka N., Kato N. Potential Role of Vitamin B6 in Ameliorating the Severity of COVID-19 and Its Complications. *Front Nutr.* 2020;7:562051. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.562051>.
 54. Lopes M.J. S. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences.* 2020;11(3):1–5. Available at: <https://gsconlinepress.com/journals/gscbps/content/can-vitamin-b12-be-adjuvant-covid-19-treatment>.
 55. Mendelevich E.G. Vitamin B deficiency: aspects of diagnosis and therapy. *RMJ.* 2016;24(7):442–444. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/nevrologiya/Deficit_vitaminov_gruppy_V_aspekty Diagnostiki terapii.
 56. Biryukova E.V., Gannenkova E.S., Soloveva I.V. Diabetic polyneuropathy: what have we achieved in understanding the problem? *RMJ.* 2020;28(1):14–19. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/endokrinologiya/Diabeticheskaya_polineyropatiya_chego_my_dostigli_v_ponimaniy_problemy.

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; xoxo.veronica@gmail.com

Головачева Анжелика Александровна, клинический ординатор 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; angelika.golovacheva@gmail.com

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; xoxo.veronica@gmail.com

Angelica A. Golovacheva, Clinical Resident 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; angelika.golovacheva@gmail.com

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-134-146>

Обзорная статья / Review article

Основные метаболические и токсические полинейропатии в клинической практике

Н.В. Пизова, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

Резюме

Полинейропатии – это заболевания периферической нервной системы с поражением моторных, сенсорных и/или вегетативных волокон, с которыми сталкиваются лечащие врачи практически всех специальностей амбулаторно и в клиниках. К настоящему времени выявлено более 100 различных причин развития полинейропатий. В группе вторичных полинейропатий наиболее часто приходится сталкиваться с метаболическими и токсическими полинейропатиями. Среди этих заболеваний лидирующее место занимают диабетические, алкогольные, уремические и лекарственно-индуцированные полинейропатии. Представлены основные формы диабетической полинейропатии. Основной клинической формой является дистальная симметричная полинейропатия. Клинические симптомы зависят от вида вовлеченных в патологический процесс волокон – тонких или толстых. Дана оценочная шкала в баллах для определения выраженности диабетической полинейропатии, что помогает в уточнении диагноза и прогноза заболевания. Следующей по частоте встречаемости среди метаболических полинейропатий является уремическая полинейропатия как наиболее частое осложнение у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью. Описаны факторы риска развития уремической полинейропатии, клиническая картина, течение заболевания. В рамках токсических полинейропатий основное место уделено алкогольным полинейропатиям, вызванным химиотерапией и лекарственно-индуцированным. Для каждой из этих категорий описаны клинические формы, патофизиология развития. Для всех полинейропатий представлены основные диагностические аспекты. Показаны основные терапевтические подходы. Отдельное место отведено применению альфа-липоевой кислоты.

Ключевые слова: метаболические и токсические полинейропатии, клиника, факторы риска, терапевтические подходы, альфа-липоевая кислота

Для цитирования: Пизова Н.В. Основные метаболические и токсические полинейропатии в клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(19):134–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-134-146>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Major metabolic and toxic polyneuropathies in clinical practice

Nataliia V. Pizova, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

Abstract

Polyneuropathies are diseases of the peripheral nervous system with lesions of motor, sensory or autonomic fibers which are encountered by attending physicians of almost all specialties in outpatient and clinical settings. To date, more than 100 different causes of polyneuropathies have been identified. Metabolic and toxic polyneuropathies are the most common in the group of secondary polyneuropathies. Diabetic, alcoholic, uremic, and drug-induced polyneuropathies take the leading place among these diseases. The main forms of diabetic polyneuropathy are presented. The main clinical form is distal symmetrical polyneuropathy. Clinical symptoms depend on the type of fibers involved in the pathological process - thin or thick. There is an assessment scale in points to determine the severity of diabetic polyneuropathy, which helps in clarifying the diagnosis and prognosis of the disease. The next most frequent among metabolic polyneuropathies is uremic polyneuropathy as the most frequent complication in patients suffering from chronic renal insufficiency. Risk factors of uremic polyneuropathy development, clinical picture, the course of the disease are described. Within the framework of toxic polyneuropathies, the main place is given to alcoholic polyneuropathies, chemotherapy-induced, and drug-induced. For each of these categories, clinical forms and pathophysiology of development are described. For all polyneuropathies, the main diagnostic aspects are presented. The main therapeutic approaches are shown. A separate place is given to the use of alpha-lipoic acid.

Keywords: metabolic and toxic polyneuropathies, clinic, risk factors, therapeutic approaches, alpha-lipoic acid

For citation: Pizova N.V. Main metabolic and toxic polyneuropathies in clinical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):134–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-134-146>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полинейропатии (ПНП) представляют собой группу заболеваний, проявляющихся широким спектром симптомов, с которыми сталкиваются лечащие врачи практически всех специальностей амбулаторно и в клиниках. Это расстройства периферической нервной системы, при которых поражаются моторные, сенсорные и вегетативные волокна. Хотя клинические проявления в основном схожи, наиболее часто это дистальные симметричные чувствительно-двигательные проявления, причины в значительной степени различаются и требуют быстрой и точной диагностики, чтобы начать соответствующие лечебные мероприятия [1].

Трудно установить общую распространенность периферической нейропатии. Более 100 различных причин ПНП были выявлены, но сахарный диабет (СД) – это наиболее важный фактор риска [2–5]. Были разработаны принципы, позволяющие различать эти разные причины [5, 6]. Дифференциация приобретенных и наследственных, хронических и острых, аксональных и демиелинизирующих вариантов ПНП помогает диагностическому процессу в клинической практике [7].

В то время как в Соединенных Штатах отсутствуют скрининговые исследования, проведенные на Сицилии и в Бомбее показали, что распространенность периферической невропатии составила 7 и 2,4% соответственно [8, 9]. Распространенность ПНП в различных исследованиях с использованием стандартных протоколов варьирует в диапазоне от 0,8 до 32,5 на 1 000 (0,1–3,3%) лиц всех возрастов [8–16]. Когда изучаются только пожилые люди, распространенность ПНП колеблется от 18,8 до 200 на 1 000 человек (1,9–20%) [17, 18]. Существуют большие различия в показателях распространенности ПНП, о которых сообщается, что они связаны с возрастом обследуемых, областью и протоколом исследования. Испытания, в которых сообщается о низкой распространенности ПНП (0,8–2,5 на 1 000), были проведены в странах Африки и Ближнего Востока, таких как Нигерия и Саудовская Аравия [11, 13, 14]. В этих исследованиях только 4–11% населения были старше 50 лет. Напротив, в европейских странах, таких как Испания [12], где ПНП поражает 7,3 на 1 000 человек, и в Албании [16], где ПНП регистрируется у 32,5 на 1 000 человек, около 30% составляют люди старше 50 лет.

Развитие ПНП связано с различными заболеваниями и факторами. Поскольку ПНП, вероятно, является многофакторным заболеванием, не совсем уместно приписывать ее развитие только одному фактору. Эти факторы следует рассматривать как составляющие причины, а не как одну достаточную причину. Например, не у всех пациентов с диабетом или алкоголизмом разовьется ПНП, поэтому множественные (известные и неизвестные) составляющие причины, вероятно, способствуют развитию заболевания [19]. В клинической практике часто один фактор или заболевание, например диабет или злоупотребление алкоголем, рассматривается как основная (достаточная) причина ПНП у человека.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Диабетические полинейропатии

Нейропатии являются одним из наиболее частых проявлений СД. Диабетическая нейропатия (ДН) приводит к значительной нетрудоспособности и заболеваемости, вызывает сильные боли, потерю способности к передвижению и повышает риск образования незаживающих язв и ампутаций [20]. СД вызывает развитие нескольких типов нейропатии [21], наиболее частой является дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия.

Исследователи обнаружили, что распространенность дистальной симметричной ПНП (ДСПНП) является у 10–34% у пациентов с СД 1-го типа и у 8–25% с СД 2-го типа [22–26]. Следует отметить, что распространенность ДСПНП, включая пациентов с бессимптомным заболеванием, вероятно, еще выше: 54% пациентов с СД 1-го типа и 45% с СД 2-го типа [23]. Преддиабет также является частой этиологией ДСПН [24, 27]. Тяжесть нейропатии взаимосвязана с длительностью заболевания, возрастом пациента, метаболическим контролем, наличием артериальной гипертензии и гиперлипидемии, а также курением, злоупотреблением алкоголем [28].

В начале заболевания поражаются малые немиелинизированные волокна, что приводит к потере болевой и температурной чувствительности и появлению нейропатической боли [29]. Приблизительно у 30–50% пациентов с ДН возникает нейропатическая боль [30], которая чаще проявляется спонтанной жгучей болью в стопах. У пациентов наблюдаются симптомы поражения больших сенсорных волокон, включая утрату общей чувствительности и нарушение равновесия вследствие потери проприоцептивной чувствительности [28]. По мере прогрессирования диабетической ПНП в процесс вовлекаются большие и малые нервные волокна с распространением симптомов проксимально по типу «носков». Скорость прогрессирования заболевания зависит от стажа гипергликемии, возраста, наличия гипертензии и гиперлипидемии [31, 32]. Также выявляются признаки вегетативной невропатии в виде гипогидроза, сухости кожи, вазомоторных нарушений и снижения температуры стоп. Парезы обычно легко выражены, но в части случаев дистальная сенсорная невропатия сочетается с проксимальной слабостью и атрофиями [33]. Основные клинические симптомы зависят от вида вовлеченных в патологический процесс волокон – тонких и/или толстых [34, 35].

Диагностируют диабетическую ПНП на основании наличия дистальных симметричных сенсорных симптомов и целевого неврологического исследования, подтверждающего наличие сенсорных, моторных и рефлекторных изменений по дистальному симметричному типу [36]. Ввиду того, что наиболее ранним и характерным проявлением диабетической ПНП является снижение порога вибрационной чувствительности, целесообразно проводить его оценку ежегодно при помощи биотензиометра или градуированного камертона с частотой 128 Гц. Исследование тактильной чувствительности проводят с помощью волосковых монофиламентов весом

10 г, при этом следует избегать зон гиперкератоза и изъязвлений. Кроме того, необходимо провести полное неврологическое обследование, электронейромиографию (ЭНМГ), лабораторные исследования, чтобы исключить другие, поддающиеся лечению причины нейропатии, такие как почечная недостаточность, дефицит витамина В12 и недостаточная функция щитовидной железы [37–41]. Выраженность нейропатии может быть измерена в баллах, что помогает в уточнении диагноза и прогноза заболевания [42].

Уремическая полинейропатия

Уремическая ПНП (УПНП) – наиболее частое осложнение у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), встречается с частотой до 90% [43]. Это хроническая дистальная сенсомоторная ПН с преимущественным поражением нижних конечностей [44, 45]. Пациенты обычно испытывают такие симптомы, как боль, потеря чувствительности и слабость [46]. Признаки и симптомы на начальных стадиях УПНП включают потерю чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей, а также снижение или отсутствие сухожильных рефлексов [46]. По мере прогрессирования заболевания потеря чувствительности распространяется проксимально в ногах, и аналогичные признаки и симптомы могут проявляться в дистальных отделах рук. На поздних стадиях могут быть поражены двигательные нервы, что приведет к слабости и атрофии дистальных отделов нижних конечностей [46]. Это состояние следует отличать от слабости при уремической миопатии, при которой слабость максимально выражена проксимально [47]. У пациентов с диабетом и ХПН невропатия мелких волокон может привести к жжению и острой боли, а также к нарушению температурной чувствительности [48]. Если ранее считалось, что УПНП развивается лишь как осложнение длительно текущей ХПН при уровне клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин и концентрации креатинина в плазме крови выше 0,53 ммоль/л (выше 5–6 мг%), то, по данным современной литературы, развитие острой почечной недостаточности может осложняться присоединением полиневритического синдрома [49].

Частота встречаемости УПНП растет с нарастанием степени выраженности и стадии ХПН, что требует дополнительных терапевтических точек приложения. По результатам обследования 50 пациентов с ХПН S.G. Shyam Lakshman et al. показали, что такие сенсорные симптомы, как покалывание, парестезия, онемение, встречались в 22% случаев. Авторы также отметили, что сенсорные симптомы были в значительной степени связаны с более поздней стадией ХБП [50]. В другом исследовании было отмечено, что частота сенсорных симптомов была выше у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, чем у пациентов с ранней стадией ХПН [51].

Патофизиология этого состояния плохо изучена [45]. Хотя многие субстраты были исследованы как потенциальные уремические нейротоксины, включая мочевину, креатинин, гуанидин, метилгуанидин, янтарную кислоту,

мочевую кислоту, щавелевую кислоту, фенолы, ароматические гидроксикислоты, амины, β -2 микроглобулин и др., ни один из них не имел доказательства причинной связи [52]. Напротив, значительное количество исследований недавно продемонстрировало, что гиперкалиемия играет ключевую роль в уремической невропатии. Эти исследования показали, что гиперкалиемия нарушает функцию нервов дозозависимым образом, и эта дисфункция может быть нормализована путем удаления избытка калия в сыворотке крови [53]. Эти исследования также предполагают, что поддержание нормального уровня калия у пациентов с ХПН может предотвратить повреждение периферических нервов [53].

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Алкогольные полинейропатии

Алкоголь является следующей по частоте причиной, вызывающей развитие ПНП [54]. Невропатия, вызванная хроническим злоупотреблением алкоголя, может быть связана с поражением крупных и/или мелких (включая вегетативные) нервных волокон и довольно неоднородна по своим клинко-патологическим признакам [55, 56]. Самое раннее известное описание неврологических симптомов, связанных с приемом алкоголя, было отмечено Леттсом в 1787 г., описавшим параличи, которые были более выраженными в ногах, чем в руках [57].

A. Mygland исследовал частоту связанной с алкоголем ПНП среди населения Норвегии [58]. На основании базы данных из 192 диагнозов ПНП, поставленных в стране в период с июня 1994 г. по октябрь 1999 г., распространенность связанной с алкоголем ПНП составила 12,2 на 100 000, что составляет 10% от всех ПНП в регионе. Исследование, проведенное на Тайване K. Linc et al., по изучению этиологии 520 случаев у 8,7% этой группы населения выявило нейропатию, вызванную алкоголем [59]. J. Verghesec et al. изучали причины ПНП у пожилых людей старше 65 (n = 402) [60]. Связанная с алкоголем ПНП представляет собой уменьшающуюся долю случаев с возрастом, поскольку она выявлялась у 6,1% лиц в возрасте 65–75 лет, у 1,4% лиц в возрасте 75–84 лет и ни у одного из лиц в возрасте 85 лет и старше. По данным российских исследований, латентные бессимптомные формы ПНП обнаруживаются у 97–100% больных алкоголизмом [61].

Несколько факторов риска связаны с развитием алкогольной ПНП [56, 62–64], но неясно, какой из них играет главную роль в ее развитии [65]. Алкогольная ПНП чаще встречается у часто пьющих, постоянно пьющих, чем у эпизодических пьющих [66]. G. Vittadini et al. (n = 296) было установлено, что длительность злоупотребления алкоголем является одним из наиболее важных факторов риска периферической ПНП, показывая, что субъективные симптомы развивались после относительно короткой продолжительности злоупотребления (1–5 лет), но тяжелые ПНП – после более 10 лет злоупотребления алкоголем [67]. Алкогольная ПНП чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами [68], но в других исследова-

ниях, наоборот, у мужчин [67, 69]. Семейный анамнез злоупотребления алкоголем может быть одним из факторов риска развития алкогольной ПНП. Так, A. Ammendola et al. показали, что большая доля тех лиц, кто злоупотребляет алкоголем, а также с ПНП, имели семейную историю алкоголизма, чем те, у кого не было ПНП [70]. Связь между хронической печеночной дисфункцией и невропатией была отмечена несколькими авторами [71], однако в других работах не было найдено какой-либо существенной связи между печеночной дисфункцией и ПНП [72]. Фактором риска развития алкогольной ПНП считается недостаточное питание. В доступной литературе указано, что алкогольная ПНП может возникать и при отсутствии дефицита питательных веществ и что ни распространенность, ни серьезность алкогольной ПНП не связаны с состоянием питания [56, 73]. В других публикациях определена роль в развитии алкогольной ПНП приписывают дефициту тиамин [68, 74].

Основными патогенетическими механизмами развития алкогольной ПНП считаются прямое токсическое действие этанола и его метаболитов и дефицит витаминов группы В, связанный с недостаточным питанием и/или нарушениями всасывания (синдромом мальабсорбции) [75–77].

С учетом основного патофизиологического механизма выделяют токсическую алкогольную ПНП (результат прямого воздействия токсических метаболитов алкоголя), тиамин-дефицитную алкогольную ПНП и смешанную форму [78].

Для токсической (собственно, алкогольная) ПНП характерно преимущественно поражение тонких волокон. Отмечается хроническое постепенное прогрессирование [79]. Почти всегда нижние конечности поражаются в большей степени, чем верхние, дистально. Как правило, у пациентов наблюдается избирательная потеря болевой или температурной чувствительности, включая парестезию, онемение [57]. Токсическая ПНП начинается с болезненной, жгучей боли или парестезий в стопах и голенях при отсутствии парезов и нормальных сухожильных рефлексах [64]. По мере прогрессирования отмечается снижение или выпадение ахилловых рефлексов, примерно в половине случаев ослабевают и выпадают коленные рефлексы и еще реже – сухожильные рефлексы с верхних конечностей. При достаточно длительном течении заболевания присоединяются слабость и атрофии проксимальных отделов ног и мышц кистей. Чувствительные расстройства часто сочетаются с вегетативно-сосудистыми изменениями [80].

Для тиамин-дефицитной ПНП характерно острое или подострое развитие неврологических симптомов (в течение месяца), но возможно и длительное прогрессирование (более года). Нижние конечности поражаются практически в 100% случаев, а верхние конечности – более чем в 50%. Начальными проявлениями может быть не только онемение дистальных отделов ног, но и их слабость. Двигательные нарушения часто доминируют над сенсорными и представлены периферическим нижним парапарезом или тетрапарезом, характерно сниже-

ние или выпадение сухожильных и периостальных рефлексов. При тиамин-зависимой форме алкогольной ПНП нарушается не только поверхностная, но и глубокая чувствительность, проявляющаяся синдромом сенситивной атаксии. Вегетативные расстройства часто отсутствуют или выражены легко [77, 80].

Смешанная форма алкогольной ПНП развивается в том случае, когда коморбидный дефицит питательных веществ в контексте алкогольной ПНП может увеличить риск ее развития либо ПНП, связанная с дефицитом тиамин, часто накладывается на ПНП, вызванную токсическим действием алкоголя или его метаболитов, а также характеризуется сочетанием двигательных и чувствительных нарушений [81].

Полинейропатия, вызванная химиотерапией

Вызванная химиотерапией полинейропатия является наиболее частым неврологическим побочным эффектом терапии опухолей цитостатическими препаратами, а также современных методов лечения на основе антител. Из-за роста заболеваемости раком и более высоких показателей долгосрочной выживаемости частота вызванной химиотерапией полинейропатии увеличивается. Цифры варьируются в зависимости от используемых веществ и режимов, а также от типа оценки. Часто сообщается о развитии ПНП у 30–40% пациентов, получающих химиотерапию [82, 83]. Вызванная химиотерапией полинейропатия обычно начинается с симптомов сенсорной недостаточности и боли в течение первых 2 мес. терапии и может стабилизироваться или исчезнуть после прекращения лечения [83]. Примерно 40% случаев вызванной химиотерапией полинейропатии проявляются хронической болью, при этом может присутствовать нейропатический компонент [83–85]. Использование современных методов лечения на основе антител может вызывать развитие острых и хронических иммуноопосредованных невропатий [83]. Кроме того, вызванная химиотерапией ПНП ухудшает качество жизни пациентов, их функциональные возможности и увеличивает ежегодные расходы здравоохранения [86]. Было выявлено несколько факторов, влияющих на риск развития вызванных химиотерапией ПНП, таких как курение, низкий клиренс креатинина, ранее существовавшая нейропатия или генетическая предрасположенность [87]. Однако этиология и лежащие в основе механизмы все еще остаются спорными.

Нейротоксичность зависит от объема индивидуальной дозы, кумулятивной общей дозы и продолжительности химиотерапии. Для корректировки дозы и интервалов или режимов лечения необходимы тщательный клинический мониторинг и сбор анамнеза симптомов ПНП, а также клиническое неврологическое обследование [88].

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Многие лекарства и токсины окружающей среды могут вызывать полинейропатию [88]. Индуцированная лекарственными средствами ПНП возникает, когда хими-

ческое вещество вызывает повреждение периферической нервной системы [89]. Лекарственно-индуцированная ПНП наиболее часто проявляется сенсорными симптомами и парестезиями, как правило, по типу «перчаток и чулок»; двигательные нарушения встречаются реже [90]. Появление симптомов лекарственно-индуцированной ПНП обычно занимает от нескольких недель до нескольких месяцев и зависит от дозы препарата, поскольку необходимо, чтобы нейротоксины накопились и достигли пиковых концентраций в кровотоке [91]. Лекарственно-индуцированные ПНП составляют около 4% всех ПНП [91, 92].

Амиодарон. Недавнее исследование, посвященное применению амиодарона у 45 173 пациентов, показало, что частота ПНП составляет 2,38 на 1 000 человеко-лет [93]. Предыдущее исследование 707 пациентов, получавших амиодарон, выявило только двух пациентов с ПНП [89]. Было обнаружено, что основными факторами риска были повышенная доза препарата и продолжительность терапии, при этом у этих пациентов наблюдались как сенсорные, так и двигательные расстройства.

Статины. Предыдущие когортные исследования показали увеличение частоты лекарственно-индуцированной ПНП у пациентов, получавших статины, а увеличение продолжительности лечения, по-видимому, является значительным фактором риска развития сенсорной ПНП. В популяции из 1 084 пациентов с диагнозом «ПНП» было обнаружено отношение шансов 4,6 для пациентов, получавших статины, в то время как другое исследование с участием 2 040 пациентов, подвергшихся воздействию статинов, показало отношение шансов 1,19 для развития ПНП [89]. Наряду с этим, метаанализ 2017 г. с участием 3 104 пациентов с 1999 по 2013 г. не показал связи между историей использования статинов и повышенным риском развития ПНП [94].

Метронидазол. Метронидазол, используемый при различных бактериальных и протозойных инфекциях, также может вызывать развитие лекарственно-индуцированной ПНП. Лекарственно-индуцированная ПНП является редким следствием длительного лечения метронидазолом, но в исследовании с участием 13 пациентов с болезнью Крона, получавших метронидазол в дозе 15–20 мг/кг в день в течение месяцев, у 11 развилась ПНП, обратимая после прекращения лечения [95].

Леводopa. Лекарственно-индуцированная ПНП, как побочный эффект леводопотерапии у пациентов с болезнью Паркинсона, встречается примерно у 55% пациентов [96] и по меньшей мере у 20% пациентов в течение 3 лет от начала приема леводопы [97]. Риск развития ПНП увеличивается при приеме более высоких доз, и этот риск особенно высок при дозах выше 1 500 мг в день [98]. R. Ceravolo et al. показали, что средняя доза леводопы у пациентов, сообщающих о симптомах ПНП, составляла 700 мг в день [99]. Более высокие концентрации гомоцистеина в крови и более низкие уровни витамина B12 [97] также связаны с повышенным риском ПНП. Более низкий ИМТ, по-видимому, коррелирует с более высокой частотой ПНП [98]. Лекарственно-

индуцированная ПНП, наблюдаемая при лечении леводопой, представляет собой чувствительную ПНП аксонального типа, которая в некоторых случаях может быть клинически бессимптомной [96].

Хотя это наиболее частые этиологии, причины ДСПН многочисленны и включают инфекционные, воспалительные, токсические, сосудистые, аутоиммунные, метаболические, пищевые, ятрогенные, неопластические и паранеопластические причины. Дифференциальная диагностика ПН основана на установлении причинно-следственной связи между соматической патологией и характером формирования полинейропатического симптомокомплекса. Даже после тщательной оценки причина ДСПН остается идиопатической в 24–27% случаев [100–103]. Когда у пациентов старше 50 лет наблюдается медленно прогрессирующая симметричная аксональная полинейропатия и причина не может быть установлена, у таких людей обычно диагностируется хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия [104–106].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Постановка правильного диагноза «ПНП», исключаящего другие заболевания, и проведение надлежащей терапии имеют большое значение и способствуют улучшению качества жизни пациентов. Как и во многих областях медицины, индивидуальный подход к лечению остается конечной целью. Лечение ПНП должно влиять на факторы риска: отказ от вредных привычек, соблюдение диеты и модификация образа жизни, а также применение лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза той или иной ПНП.

Разработаны основные направления терапии и предупреждения прогрессирования диабетической ПНП, среди которых основное – это нормализация уровня гликемии. Однако только коррекция углеводного обмена у больных СД не приводит к предупреждению развития ПНП и уменьшению клинических проявлений. Основные лекарственные средства, используемые в терапии ДПН, в 2017 г. были представлены Международной диабетической федерацией (2017 г.) [107], хотя с пометкой, что эти препараты были исследованы и нет текущих данных, которые ясно демонстрируют эффективность их использования. Потенциально возможными лекарственными формами являются фармакотерапия СД (инсулин и оральные препараты), ингибиторы альдозоредуктазы, альфа-липоевая кислота, глутатион, ингибиторы АПФ, нитраты, фактор роста нерва, аминоксидин [107].

Что касается алкогольной ПНП, необходимо воздержание от употребления алкоголя, сбалансированное питание и прием витаминов [57].

Альфа-липоевая кислота (АЛК), также известная как 1,2-дителиолан-3-пентановая кислота, или тиоктовая кислота, впервые была выделена из печени быка L.J. Reed в 1950 г. [108]. АЛК обладает многочисленными клинически ценными свойствами [109, 110]. Она действует как ферментный кофактор, а также участвует в метаболизме глюкозы и липидов [111–114]. АЛК также действу-

ет как антиоксидант, поскольку не только улучшает, но и восстанавливает внутренние антиоксидантные системы [115–117]. АЛК также эффективно удаляет из кровотока тяжелые металлы, ответственные за окислительный стресс [115, 117, 118].

В экспериментальных работах на различных моделях поражения периферической нервной системы показаны основные эффекты АЛК: это не только уменьшение окислительного стресса, но и улучшение эндоневрального кровотока и повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам [119–121]. Также АЛК способна повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих восстановление оболочки периферических нервов [122]. Наряду с этим, в экспериментальных условиях выявлено, что применение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза вследствие ингибирования активности каспаз 3 и 9, благодаря чему в условиях повреждения обеспечивается сохранность тела нейронов и миелиновой оболочки аксонов [123].

АЛК играет жизненно важную роль в снижении уровня глюкозы. АЛК применялась в качестве препарата для лечения боли и парестезии, связанных с диабетической ПНП [124]. АЛК улучшает гликемический контроль [110], облегчает осложнения СД [125, 126]. Эффективность тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADINIII, ORPIL, SYDNEY и др.) [127, 128].

Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Берлитион. Большим удобством является наличие нескольких форм выпуска препарата, что позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения пациентам в зависимости от тяжести состояния, терапевтических и профилактических целей. Берлитион® выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг)¹.

Многие российские исследовательские работы и клинический опыт свидетельствуют, что терапия Берлитионом эффективна и безопасна в лечении ПНП различной этиологии [81, 129–134].

Терапия препаратом Берлитион® приводит к значительному снижению выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (онемение, гипестезия) симптомов диабетической ПНП, о чем свидетельствуют результаты открытого исследования, включавшего 24 пациента с диабетической ПНП [135]. В ходе исследования все пациенты получали терапию препаратом Берлитион® по схеме: ежедневно в течение 3 нед. по 600 мг внутривенно капельно, затем в течение 1 мес. также по 600 мг ежедневно, но уже в таблетированной форме. По окончании лечения достоверная клиническая эффективность (по результатам шкалы TSS) отмечалась у 95,5% пациентов. В другом исследовании отмечено, что у пациентов с диабетической ПНП, получающих терапию препаратом Берлитион®, отмечается улучшение

проводимости по чувствительным и двигательным волокнам нервов ног [136]. Также показана эффективность применения препарата Берлитион при лечении алкогольной полинейропатии. Клинические эффекты применения Берлитиона отмечены в группе пациентов из 48 человек (31 мужчина, 17 женщин), проходивших лечение в неврологическом отделении Областной клинической больницы № 1 г. Волгограда. Пациенты получали препарат парентерально в течение 2 нед., затем переходили на пероральный прием. Необходимым условием терапии была полная отмена алкоголя. По результатам терапии 89,6% пациентов отметили улучшение общего состояния. Наиболее активно изменения наблюдались в улучшении функции ходьбы, уменьшении болевого синдрома и онемения [81].

Примерно 50% всех полинейропатий связаны с болью – это невропатическая боль [30, 137, 138]. Поскольку механизмы нейропатической боли фундаментально отличаются от механизмов ноцицептивной боли, необходимы специальные подходы к лечению [139]. Фармакологическое лечение невропатической боли было недавно обобщено в метаанализе, который включал рекомендации: габапентин, прегабалин, дулоксетин и трициклические антидепрессанты являются препаратами первого выбора, поэтому следует обращать внимание на различные показания и профиль побочных эффектов [139].


Немедикаментозная терапия при ПНП ориентирована на симптомы и функциональные нарушения. Она включает упражнения, которые улучшают устойчивость во время стояния и ходьбы, а также тренируют баланс, координацию и проприоцепцию. В случае пареза целью является увеличение силы и функции мышц, а также поддержание или восстановление мышечного баланса с целью предотвращения деформаций и контрактур. Также могут использоваться физиотерапевтические и бальнеологические методы лечения [88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее распространенные типы метаболических и токсических нейропатий – это смешанная (как моторная, так и сенсорная), симметричная, дистальная и преимущественно сенсорная полинейропатия. Диабет, преддиабет, употребление алкоголя, дефицит В12, наследственные состояния, химиотерапия, хроническое заболевание почек и парапротеинемия являются наиболее частыми причинами дистальной симметричной полинейропатии. Однако даже после соответствующего тестирования причина дистальной симметричной полинейропатии неизвестна (идиопатическая). Клинический анамнез и обследование являются наиболее важными компонентами оценки ПНП. Дальнейшие лабораторные исследования необходимы при наличии атипичной клинической картины и течения заболевания. Электродиагностическое тестирование играет важную роль в характеристике нейропатий. Результаты электродиагностики должны подтверждать

¹ Available at: https://medi.ru/instrukciya/berlition-600_18083; https://rlsnet.ru/tn_index_id_12514.htm.

клинические данные и в некоторых случаях позволять обнаруживать субклинические отклонения. Метаболические и токсические ПНП связаны со значительным влиянием на качество жизни пациентов. Оно является одним из наиболее важных показателей. Наиболее существенными факторами, влияющими на качество жизни этих пациентов, являются выявленные осложнения, прогрессирующие в течение болезни. В настоящее время широко признано, что цели терапии пациентов с хроническими заболеваниями заключаются в улучшении не только выживаемости, но и качества жизни. Однако до настоящего времени, несмотря на зна-

чительные успехи в развитии клинической соматоневрологии, многие пациенты остаются вне поля зрения невролога, что в дальнейшем непременно приводит к развитию тяжелых неврологических поражений. Не вызывает сомнения необходимость совместного ведения таких больных терапевтами, врачами общей практики, эндокринологами, наркологами и неврологами, а также включения в схему лечения специфических нейропротективных и антиоксидантных препаратов. 

Поступила / Received 11.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2021
Принята в печать / Accepted 07.10.2021

Список литературы

- Kieseier B.C., Hartung H.P. Progress in Recognizing and Treating Polyneuropathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):81–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0081>.
- Grantz M., Huan M.C. Unusual peripheral neuropathies. Part I: extrinsic causes. *Semin Neurol.* 2010;30(4):387–395. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267282>.
- Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part II: intrinsic reactive causes. *Semin Neurol.* 2010;30(4):396–404. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267283>.
- Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part III: intrinsic inherited causes. *Semin Neurol.* 2010;30(4):405–415. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267284>.
- Burns T.M., Mauermann M.L. The evaluation of polyneuropathies. *Neurology.* 2011;76(7 Suppl.):6–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c3622>.
- England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., Cohe J.A. et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2009;72(2):177–184. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336345.70511.0f>.
- Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A., van Doorn P.A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(1):5–20. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0094-6>.
- Bharucha N.E., Bharucha A.E., Bharucha E.P. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology.* 1991;41(8):1315–1317. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.8.1315>.
- Savettieri G., Rocca W.A., Salemi G., Meneghini F., Grigoletto F., Morgante L. et al. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology.* 1993;43(6):1115–1120. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.6.1115>.
- Cruz M.E., Schoenberg B.S., Ruales J., Barberis P., Proano J., Bossano F. et al. Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology.* 1985;4(2):108–116. <https://doi.org/10.1159/000110221>.
- Osuntokun B.O., Adejaja A.O., Schoenberg B.S., Bademosi O., Nottidge V.A., Olumide A.O. et al. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. *Acta Neurol Scand.* 1987;75(1):13–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1987.tb07883.x>.
- Cruz Gutierrez-del-Olmo M., Schoenberg B.S., Portera-Sanchez A. Prevalence of neurological diseases in Madrid, Spain. *Neuroepidemiology.* 1989;8(1):43–47. <https://doi.org/10.1159/000110164>.
- Longe A.C., Osuntokun B.O. Prevalence of neurological disorders in Udo, a rural community in southern Nigeria. *Trop Geogr Med.* 1989;41(1):36–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2763344>.
- Al Rajeh S., Bademosi O., Ismail H., Awada A., Dawodu A., Al-Freih H. et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology.* 1993;12(3):164–178. <https://doi.org/10.1159/000110316>.
- Kandil M.R., Darwish E.S., Khedr E.M., Sabry M.M., Abdulah M.A. A community-based epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. *Neurol Res.* 2012;34(10):960–966. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000099>.
- Kruja J., Beghi E., Zerbi D., Dobi D., Kuqo A., Zekja I. et al. High prevalence of major neurological disorders in two Albanian communities: results of a door-to-door survey. *Neuroepidemiology.* 2012;38(3):138–147. <https://doi.org/10.1159/000336348>.
- Lor T.L., Boon K.Y., Cheo F.F., Lau S.C., Lee G.W., Ng B.H., Go K.J. The frequency of symptomatic sensory polyneuropathy in the elderly in an urban Malaysian community. *Neurol Asia.* 2009;14(2):109–113. Available at: https://neurology-asia.org/articles/20092_109.pdf.
- Dewhurst F., Dewhurst M.J., Gray W.K., Aris E., Orega G., Howlett W. et al. The prevalence of neurological disorders in older people in Tanzania. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(3):198–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01709.x>.
- Rothman K.J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health.* 2005;95(1 Suppl.):S144–S150. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>.
- McNeely M., Boyko E., Ahroni J., Stensel V.L., Reiber G.E., Smith D.G., Pecoraro R.F. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care.* 1995;18(2):216–219. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.2.216>.
- Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(5):1226–1240. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2>.
- Boulton A.J., Knight G., Drury J., Ward J.D. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care.* 1985;8(2):125–128. <https://doi.org/10.2337/diacare.8.2.125>.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>.
- Franklin G.M., Kahn L.B., Baxter J., Marshall J.A., Hamman R.F. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Amer J Epidemiol.* 1990;131(4):633–643. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115547>.
- Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V., Bass E., Manjoo Q. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 1989;38(11):1456–1461. <https://doi.org/10.2337/diab.38.11.1456>.
- Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J., Mervaala E., Siitonen O., Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333(2):89–94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507133330203>.
- Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1448–1453. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1448>.
- Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>.
- Divisova S., Vlckova E., Hnojckova M., Skorna M., Nemec M., Dubovy P. et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(3):341–350. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x>.
- Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2220–2224. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>.
- Malik R.A. Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Med.* 2000;32(1):1–5. <https://doi.org/10.3109/07853890008995903>.
- Tesfaye S., Stevens L., Stephenson J., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB

- IDDM complications study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377–1384. <https://doi.org/10.1007/s001250050586>.
33. Ropper A.H., Samuels M.A. (eds.). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009. Available at: <https://pdfdrive.com/adams-and-victors-principles-of-neurology-d175302779.html>.
 34. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
 35. Sinnreich M., Taylor B.V., Dyck P.J. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2005;11(2):63–79. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000156314.24508.ed>.
 36. Пизова Н.В. Некоторые клинические проявления поражения нервной системы при сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2018;(9):104–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-104-111>.
 37. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.-J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620–628. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>.
 38. Weisman A., Bril V., Ngo M., Lovblom L.E., Halpern E.M., Orszag A., Perkins B.A. Identification and prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058783>.
 39. Perkins B.A., Orszag A., Ngo M., Ng E., New P.V., Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1549–1554. <https://doi.org/10.2337/dc09-1835>.
 40. Boulton A.J., Armstrong D.G., Albert S.F., Frykberg R.G., Hellman R., Kirkman M.S. et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679–1685. <https://doi.org/10.2337/dc08-9021>.
 41. Kanji J.N., Anglin R.E., Hunt D.L., Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010;303(15):1526–1532. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.428>.
 42. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>.
 43. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(10):542–551. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.138>.
 44. Rizzo M.A., Frediani F., Granata A., Ravasi B., Cusi D., Gallieni M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. *J Nephrol*. 2012;25(2):170–182. <https://doi.org/10.5301/jn.5000087>.
 45. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle and Nerve*. 2007;35(3):273–290. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>.
 46. Krishnan A.V., Pussell B.A., Kiernan M.C. Neuromuscular disease in the dialysis patient: an update for the nephrologist. *Semin Dial*. 2009;22(3):267–278. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00555.x>.
 47. Arnold R., Krishnan A. Neuropathy and other neurological problems in chronic kidney disease. In: Arici M. (ed.). *Management of chronic kidney disease*. Berlin: Springer; 2014, pp. 343–352. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54637-2>.
 48. Pop-Busui R., Roberts L., Pennathur S., Kretzler M., Brosius F.C., Feldman E.L. The management of diabetic neuropathy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):365–385. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.050>.
 49. Прилепская О.А., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Клинические особенности уремической полинейропатии. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016;12(4):66–68. Режим доступа: <https://s2.siteapi.org/2272b53cc9ca55/docs/jijyn25tfbscokcc444ks8ssc8o0so>.
 50. Lakshman S.G., Ravikumar P., Kar G., Das D., Bhattacharjee K., Bhattacharjee P. A Comparative Study of Neurological Complications in Chronic Kidney Disease with Special Reference to its Stages and Haemodialysis Status. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):OC01-OC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22815.8947>.
 51. Babu M.M., Kiran M.R., Ravindra K., Srinivas V., Kandregula P., Vardhan R.V., Kumar N. Clinical manifestation and prevalence of peripheral neuropathy and nerve dysfunction in patients with chronic kidney disease. *IJRMIS*. 2015;3(2):451–455. <https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20150213>.
 52. Arnold R., Issar T., Krishnan A., Pussell B. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRMS Cardiovasc Dis*. 2016;5. <https://doi.org/10.1177/2048004016677687>.
 53. Arnold R., Pussell B.A., Howells J., Grinius V., Kiernan M.C., Lin C., Krishnan A.V. Evidence for a causal relationship between hyperkalaemia and axonal dysfunction in end-stage kidney disease. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):179–185. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.022>.
 54. McIntosh C. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:iii16–iii21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045708>.
 55. Ravaglia S., Marchioni E., Costa A., Maurelli M., Moglia A. Erectile dysfunction as a sentinel symptom of cardiovascular autonomic neuropathy in heavy drinkers. *J Peripher Nerv Syst*. 2004;9(4):209–214. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2004.09403.x>.
 56. 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>.
 57. 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>.
 58. Mygland A.M. P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol*. 2001;8(2):157–165. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00187.x>.
 59. 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;12:257–261. <https://doi.org/10.1159/000110326>.
 60. Verghese J., Bieri P.L., 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>.
 61. Азимова Ю.Э., Ищенко К.А., Рачин А.П. Диагностика и лечение неврологических осложнений алкоголизма: «Новое вино в старых бокалах». *Поликлиника*. 2016;(1):50–56. Режим доступа: https://www.poliklin.ru/imagearticle/2016_1/50.pdf.
 62. Mathis S., Soulages A., Vallat J.M., Le Masson G. Epidemics and outbreaks of peripheral nervous system disorders: II. Toxic and nutritional causes. *J Neurol*. 2021;268(3):892–902. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10216-8>.
 63. Koike H., Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(5):481–486. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000245371.89941.eb>.
 64. 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>.
 65. Palliyath S., Schwartz B.D. Peripheral nerve functions improve in chronic alcoholic patients on abstinence. *J Stud Alcohol*. 1993;54:684–686. <https://doi.org/10.15288/jsa.1993.54.684>.
 66. Monforte R., Estruch R., Valls-Solé J., Nicolás J., Villalta J., Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*. 1995;52(1):45–51. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250049012>.
 67. Vittadini G., Buonocore M., Colli G., Terzi M., Fonte R., Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol*. 2001;36(5):393–400. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.5.393>.
 68. 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;35:368–371. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.4.368>.
 69. Agelink M.W., Malessa R., Weisser U., Lemmer W., Zeit T., Majewski T., Klierer E. Alcoholism, peripheral neuropathy (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). *J Neurol Sci*. 1998;161(2):135–142. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00266-4).
 70. 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/alcalc/36.3.271>.
 71. Ng K., Lin C.S.-Y., Murray N.M. F., Burroughs A.K., Bostock H. Conduction and excitability properties of peripheral nerves in end-stage liver disease. *Muscle & Nerve*. 2007;35(6):730–738. <https://doi.org/10.1002/mus.20765>.
 72. Estruch R., Nicolás J.M., Villegas E., Junqué A., Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol and Alcoholism*. 1993;28(5):543–550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274178>.
 73. Michalak S., Michałowska-Wender G., Adamciewicz G., Wender M.B. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013;51(3):222–226. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.37706>.
 74. Gimsing P., Melgaard B., Andersen K., Vilstrup H., Hippe E. Vitamin B-12 and Folate Function in Chronic Alcoholic Men with Peripheral Neuropathy and Encephalopathy. *J Nutr*. 1989;119(3):416–424. <https://doi.org/10.1093/jn/119.3.416>.
 75. Masaki T., Mochizuki H., Matsushita S., Yokoyama A., Kamakura K., Higuchi S. Association of aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism with alcoholic polyneuropathy in humans. *Neurosci Lett*. 2004;363(3):288–290. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.04.009>.

76. Hammoud N., Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis.* 2019;23(1):141–155. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.010>.
77. Dervaux A., Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med.* 2017;46(2):165–171. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.025>.
78. 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>.
79. 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>.
80. Левин О.С. *Полиневропатии: клиническое руководство.* М.: МИА; 2011. 469 с.
81. Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволонко Е.П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2019;1(1):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>.
82. Briani C., Argyriou A.A., Izquierdo C., Velasco R., Campagnolo M., Alberti P. et al. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19:299–306. <https://doi.org/10.1111/jns.12097>.
83. Staff N.P., Grisold A., Grisold W., Windebank A.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol.* 2017;81(6):772–781. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>.
84. Geber C., Breimhorst M., Burbach B., Egenolf C., Baier B., Fecher M. et al. Pain in chemotherapy-induced neuropathy – more than neuropathic? *Pain.* 2013;154(12):2877–2887. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.08.028>.
85. Kautio A.L., Haanpää M., Kautiainen H., Kalso E., Saarto T. Burden of chemotherapy-induced neuropathy – a cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2011;19:1991–1996. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1043-2>.
86. Hsu H.T., Wu L.M., Lin P.C., Juan C.H., Huang Y.Y., Chou P.L., Chen J.L. Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e19029. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019029>.
87. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M. R. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.
88. Sommer C., Geber C., Young P., Forst R., Birklein F., Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):83–90. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.083>.
89. Vilholm O.J., Christensen A.A., Zedan A.H., Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(2):185–192. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12261>.
90. Jones M.R., Urris I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E. et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol.* 2020;15(1):38–48. <https://doi.org/10.2174/1574884714666190121154813>.
91. Green S., Holton A. Drug-induced peripheral neuropathy. *Adverse Drug React. Bull.* 2016;300(1):1159–1162. <https://doi.org/10.1097/FAD.0000000000000020>.
92. Ma J., Kavelaars A., Dougherty P.M., Heijnen C.J. Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Targeting the source. *Cancer Wiley-Blackwell.* 2018;124(11):2289–2298. <https://doi.org/10.1002/cncr.31248>.
93. Wu C., Tchorny-Lessenot S., Dai W., Wang Y., Kechemir H., Gandhi S. et al. Assessing the risk for peripheral neuropathy in patients treated with dronedarone compared with that in other antiarrhythmics. *Clin Ther.* 2018;40(3):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.01.015>.
94. Svendsen T. de K., Nørregaard H.P., García R.L. A., Andersen L., Hallas J., Hein S. S., Gaist D. Statins and polyneuropathy revisited: Case-control study in Denmark, 1999–2013. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2087–2095. <https://doi.org/10.1111/bcp.13298>.
95. Duffy L.F., Daum F., Fisher S.E., Selman J., Vishnubhakata S.M., Aiges H.W. et al. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology.* 1985;88(3):681–684. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90137-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90137-4).
96. Toth C., Breithaupt K., Ge S., Duan Y., Terris J.M., Thiessen A. et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2010;68(1):28–36. <https://doi.org/10.1002/ana.22021>.
97. Cossu G., Ceravolo R., Zibetti M., Arca R., Ricchi V., Paribello A. et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson disease: Effect of COMT inhibition. *Park Relat Disord.* 2016;27:81–84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.016>.
98. Merola A., Romagnolo A., Zibetti M., Bernardini A., Cocito D., Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment. *Eur J Neurol.* 2016;23(3):501–509. <https://doi.org/10.1111/ene.12846>.
99. Ceravolo R., Cossu G., Bandettini di Poggio M., Santoro L., Barone P., Zibetti M. et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study. *Mov Disord.* 2013;28(10):1391–1397. <https://doi.org/10.1002/mds.25585>.
100. Callaghan B.C., Kerber K.A., Lisabeth L.L., Morgenstern L.V., Longoria R., Rodgers A. et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurology.* 2014;71(9):1143–1149. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1279>.
101. Johannsen L., Smith T., Havsager A.M., Madsen C., Kjeldsen M.J., Dalsgaard N.J. et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neurol Dis.* 2001;3(2):47–52. <https://doi.org/10.1097/00131402-200112000-00001>.
102. Lubec D., Mullbacher W., Finsterer J., Mamoli B. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Post Med J.* 1999;75(890):723–727. <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.890.723>.
103. Dyck P.J., Oviatt K.F., Lambert E.H. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol.* 1981;10(3):222–226. <https://doi.org/10.1002/ana.410100304>.
104. Notermans N.C., Wokke J.H., Franssen H., van der Graaf Y., Vermeulen M., van den Berg L.H. et al. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(10):1066–1071. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.10.1066>.
105. Singer M.A., Vernino S.A., Wolfe G.I. Idiopathic neuropathy: new paradigms, new promise. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(2 Suppl):43–49. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00395.x>.
106. Hughes R.A., Umapathi T., Gray I.A., Gregson N.A., Noori M., Pannala A.S. et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain.* 2004;127(8):1723–1730. <https://doi.org/10.1093/brain/awh192>.
107. Ibrahim A., Jude E., Langton K., Martinez-De Jesus F.R., Harkless L.B., Gawish H. et al. International Diabetes Federation. *Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation.* 2017. Available at: https://endocrinologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/IDF_DF_Foot_CPR_2017_Final%20%281%29.pdf.
108. Reed L.J., DeBusk B. G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S. Crystalline α -lipoic acid: A catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science.* 1951;114(2952):93–94. <https://doi.org/10.1126/science.114.2952.93>.
109. Salehi B., Yilmaz B.Y., Antika G., Boyunegmez T.T., Fawzi M.M., Lobine D. et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules.* 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>.
110. Singh U., Jialal I. Retracted: α -lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev.* 2008;66(11):646–657. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x>.
111. Maglione E., Marrese C., Migliaro E., Marcuccio F., Panico C., Salvati C. et al. Increasing bioavailability of (R)- α -lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2015;86(3):226–233. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694149>.
112. Packer L., Cadenas E. Lipoic acid: Energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;48(1):26–32. <https://doi.org/10.3164/jcbr.11-005FR>.
113. Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug α -lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: Potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes.* 2001;50(6):1464–1471. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1464>.
114. Chen W.-L., Kang C.-H., Wang S.-G., Lee H.-M. α -Lipoic acid regulates lipid metabolism through induction of sirtuin 1 (SIRT1) and activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia.* 2012;55:1824–1835. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2530-4>.
115. Gorąca A., Huk-Kolega H., Piechota A., Kleniewska P., Ciejk E., Skibska B. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):849–858. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70600-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70600-4).
116. Han D., Handelman G., Marcocci L., Sen C.K., Roy S., Kobuchi H. et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors.* 1997;6(3):321–338. <https://doi.org/10.1002/biof.5520060303>.
117. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. α -Lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(10):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026>.
118. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thioctic (lipoic) acid: A therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):123–126. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00116-H](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00116-H).

119. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, Van Huysen C, Greene DA. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2000; 49(6):1006–1015. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.6.1006>.
120. van Dam P.S., van Asbeck B.S., Van Oirschot J.F., Biessels G.J., Hamers F.P., Marx J.J. Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(5):417–424. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00832.x>.
121. Ford I., Cotter M.A., Cameron N.E., Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*. 2001;50(8):868–875. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.24914>.
122. Sun L., Chen Y., Wang X., Li X., Xue B., Qu L. et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(7):961–973. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.005>.
123. Heitzer T., Finckh B., Albers S., Krohn K., Kohlschütter A., Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(1):53–61. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00551-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00551-2).
124. Castro M.C., Villagarcía H.G., Massa M.L., Francini F. Alpha-lipoic acid and its protective role in fructose induced endocrine-metabolic disturbances. *Food Funct*. 2019;10(1):16–25. <https://doi.org/10.1039/C8FO01856A>.
125. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: A critical review. *Treat Endocrinol*. 2004;3:173–179. <https://doi.org/10.2165/00024677-200403030-00005>.
126. Henriksen E.J. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.002>.
127. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Möller W. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radic Res*. 1999;31(3):171–179. <https://doi.org/10.1080/10715769900300721>.
128. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alphas-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296–1301. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1296>.
129. Терещенко И.В. Берлитион – залог успеха в лечении полинейропатии. *Поликлиника*. 2014;(5):21–24. Режим доступа: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/201405\(1\)/21-24.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/201405(1)/21-24.pdf).
130. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р. Возможности применения берлитиона при диабетической полинейропатии. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(10):42–45. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2013/spv2013_10/vozmozhnosti-primeneniya-berlitiona-pri-diabeticheskoy-polineyropatii.
131. Данилов А.Б., Пилипович А.А. Тиоктовая кислота: современная терапия диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(2):14–20. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/tioktovaya_kislota_sovremennaya_terapiya_diabeticheskoy_polineyropatii.html?spphrase_id=74098.
132. Воробьева О.В. Клинический разбор пациента с коморбидными неврологическими осложнениями сахарного диабета в практике амбулаторного врача: взгляд невролога. *Трудный пациент*. 2018;16(11):35–39. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10028>.
133. Дадашева М.Н., Горенков Р.В., Дадашева К.Н. Ранняя диагностика и современные аспекты лечения диабетической полинейропатии. *Трудный пациент*. 2020;18(4):6–9. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10022>.
134. Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(6):22–25. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/6/downloads/ru/031997-7298201364>.
135. Храмилин В.Н., Чазова Т.Е. Опыт клинического применения Берлитиона при диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет*. 2001;4(4):46–51. <https://doi.org/10.14341/DM2001446-51>.
136. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия диабетической нейропатии. *РМЖ*. 2006;(9):647. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/obshchie-statii/Antioksidantnaya_terapiya_diabeticheskoy_nevropatii.
137. Collins M.P., Hadden R.D. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:302–316. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.42>.
138. Üçeyler N., Rogauch J.P., Toyka K.V., Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. 2007;69(1):42–49. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5>.
139. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).

References

1. Kieseier B.C., Hartung H.P. Progress in Recognizing and Treating Polyneuropathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(6):81–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0081>.
2. Grantz M., Huan M.C. Unusual peripheral neuropathies. Part I: extrinsic causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):387–395. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267282>.
3. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part II: intrinsic reactive causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):396–404. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267283>.
4. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part III: intrinsic inherited causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):405–415. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267284>.
5. Burns T.M., Mauermann M.L. The evaluation of polyneuropathies. *Neurology*. 2011;76(7 Suppl.):6–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c3622>.
6. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., Cohe J.A. et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72(2):177–184. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336345.70511.0f>.
7. Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A., van Doorn P.A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(1):5–20. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0094-6>.
8. Bharucha N.E., Bharucha A.E., Bharucha E.P. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology*. 1991;41(8):1315–1317. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.8.1315>.
9. Savettieri G., Rocca W.A., Salemi G., Meneghini F., Grigoletto F., Morgante L. et al. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology*. 1993;43(6):1115–1120. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.6.1115>.
10. Cruz M.E., Schoenberg B.S., Ruales J., Barberis P., Proano J., Bossano F. et al. Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology*. 1985;4(2):108–116. <https://doi.org/10.1159/000110221>.
11. Osuntokun B.O., Adejola A.O., Schoenberg B.S., Bademosi O., Nottidge V.A., Olumide A.O. et al. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. *Acta Neurol Scand*. 1987;75(1):13–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1987.tb07883.x>.
12. Cruz Gutierrez-del-Olmo M., Schoenberg B.S., Portera-Sanchez A. Prevalence of neurological diseases in Madrid, Spain. *Neuroepidemiology*. 1989;8(1):43–47. <https://doi.org/10.1159/000110164>.
13. Longe A.C., Osuntokun B.O. Prevalence of neurological disorders in Udo, a rural community in southern Nigeria. *Trop Geogr Med*. 1989;41(1):36–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2763344>.
14. Al Rajeh S., Bademosi O., Ismail H., Awada A., Dawodu A., Al-Freih H. et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology*. 1993;12(3):164–178. <https://doi.org/10.1159/000110316>.
15. Kandil M.R., Darwish E.S., Khedr E.M., Sabry M.M., Abdulah M.A. A community-based epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. *Neurol Res*. 2012;34(10):960–966. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000099>.
16. Kruja J., Beghi E., Zerbi D., Dobi D., Kuqo A., Zekja I. et al. High prevalence of major neurological disorders in two Albanian communities: results of a door-to-door survey. *Neuroepidemiology*. 2012;38(3):138–147. <https://doi.org/10.1159/000336348>.
17. Lor T.L., Boon K.Y., Cheo F.F., Lau S.C., Lee G.W., Ng B.H., Go K.J. The frequency of symptomatic sensory polyneuropathy in the elderly in an urban Malaysian community. *Neurol Asia*. 2009;14(2):109–113. Available at: https://neurology-asia.org/articles/20092_109.pdf.
18. Dewhurst F., Dewhurst M.J., Gray W.K., Aris E., Orega G., Howlett W. et al. The prevalence of neurological disorders in older people in Tanzania. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(3):198–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01709.x>.

19. Rothman K.J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95(1 Suppl.):S144-S150. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>.
20. McNeely M., Boyko E., Ahroni J., Stensel V.L., Reiber G.E., Smith D.G., Pecoraro R.F. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care*. 1995;18(2):216–219. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.2.216>.
21. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(5):1226–1240. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2>.
22. Boulton A.J., Knight G., Drury J., Ward J.D. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care*. 1985;8(2):125–128. <https://doi.org/10.2337/diacare.8.2.125>.
23. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>.
24. Franklin G.M., Kahn L.B., Baxter J., Marshall J.A., Hamman R.F. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Amer J Epidemiol*. 1990;131(4):633–643. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115547>.
25. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V., Bass E., Manjoo Q. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989;38(11):1456–1461. <https://doi.org/10.2337/diab.38.11.1456>.
26. Partanen J., Niskanen J., Lehtinen J., Mervaala E., Siitonen O., Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(2):89–94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507133330203>.
27. Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448–1453. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1448>.
28. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>.
29. Divisova S., Vlckova E., Hnojčikova M., Skorna M., Nemec M., Dubovy P. et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(3):341–350. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x>.
30. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220–2224. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>.
31. Malik R.A. Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Med*. 2000;32(1):1–5. <https://doi.org/10.3109/07853890008995903>.
32. Tesfaye S., Stevens L., Stephenson J., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377–1384. <https://doi.org/10.1007/s001250050586>.
33. Ropper A.H., Samuels M.A. (eds). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009. Available at: <https://pdfdrive.com/adams-and-victors-principles-of-neurology-d175302779.html>.
34. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
35. Sinnreich M., Taylor B.V., Dyck P.J. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2005;11(2):63–79. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000156314.24508.ed>.
36. Pizova N.V. Clinical manifestations of nervous system impairments in diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(9):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-104-111>.
37. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620–628. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>.
38. Weisman A., Bril V., Ngo M., Lovblom L.E., Halpern E.M., Orszag A., Perkins B.A. Identification and prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058783>.
39. Perkins B.A., Orszag A., Ngo M., Ng E., New P.V., Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1549–1554. <https://doi.org/10.2337/dc09-1835>.
40. Boulton A.J., Armstrong D.G., Albert S.F., Frykberg R.G., Hellman R., Kirkman M.S. et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679–1685. <https://doi.org/10.2337/dc08-9021>.
41. Kanji J.N., Anglin R.E., Hunt D.L., Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010;303(15):1526–1532. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.428>.
42. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>.
43. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(10):542–551. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.138>.
44. Rizzo M.A., Frediani F., Granata A., Ravasi B., Cusi D., Gallieni M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. *J Nephrol*. 2012;25(2):170–182. <https://doi.org/10.5301/jn.5000087>.
45. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle and Nerve*. 2007;35(3):273–290. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>.
46. Krishnan A.V., Pussell B.A., Kiernan M.C. Neuromuscular disease in the dialysis patient: an update for the nephrologist. *Semin Dial*. 2009;22(3):267–278. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00555.x>.
47. Arnold R., Krishnan A. Neuropathy and other neurological problems in chronic kidney disease. In: Arici M. (ed.). *Management of chronic kidney disease*. Berlin: Springer; 2014, pp. 343–352. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54637-2>.
48. Pop-Busui R., Roberts L., Pennathur S., Kretzler M., Brosius F.C., Feldman E.L. The management of diabetic neuropathy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):365–385. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.050>.
49. Prilepskaya O.A., Kicherova O.A., Reichert L.I. Clinical features of uremic polyneuropathy. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of West Siberia*. 2016;12(4):66–68. (In Russ.) Available at: <https://s2.siteapi.org/2272b53cc9c3a55/docs/jijyn25tfbscokcc444ks8ssc8o0so>.
50. Lakshman S.G., Ravikumar P., Kar G., Das D., Bhattacharjee K., Bhattacharjee P. A Comparative Study of Neurological Complications in Chronic Kidney Disease with Special Reference to its Stages and Haemodialysis Status. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):OC01-OC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22815.8947>.
51. Babu M.M., Kiran M.R., Ravindra K., Srinivas V., Kandregula P., Vardhan R.V., Kumar N. Clinical manifestation and prevalence of peripheral neuropathy and nerve dysfunction in patients with chronic kidney disease. *IJRM*. 2015;3(2):451–455. <https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20150213>.
52. Arnold R., Issar T., Krishnan A., Pussell B. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRMS Cardiovasc Dis*. 2016;5. <https://doi.org/10.1177/2048004016677687>.
53. Arnold R., Pussell B.A., Howells J., Grinius V., Kiernan M.C., Lin C., Krishnan A.V. Evidence for a causal relationship between hyperkalaemia and axonal dysfunction in end-stage kidney disease. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):179–185. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.022>.
54. McIntosh C. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:iii16–iii21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045708>.
55. Ravaglia S., Marchioni E., Costa A., Maurelli M., Moglia A. Erectile dysfunction as a sentinel symptom of cardiovascular autonomic neuropathy in heavy drinkers. *J Peripher Nerv Syst*. 2004;9(4):209–214. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2004.09403.x>.
56. 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>.
57. 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>.
58. Mygland A.M.P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol*. 2001;8(2):157–165. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00187.x>.
59. 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;12:257–261. <https://doi.org/10.1159/000110326>.
60. Verghese J., Bieri P.L., 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>.
61. Azimova Ju.Ae., Ishenko K.A., Rachin A.P. Diagnostics and treatment of neurological complications of alcoholism: New wine in old glasses. *Poliklinika = Polyclinic*. 2016;(1):50–56. (In Russ.) Available at: https://www.poliklin.ru/imagearticle/2016_1/50.pdf.
62. Mathis S., Soulages A., Vallat J.M., Le Masson G. Epidemics and outbreaks of peripheral nervous system disorders: II. Toxic and nutritional causes. *J Neurol*. 2021;268(3):892–902. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10216-8>.

63. Koike H., Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(5):481–486. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000245371.89941.eb>.
64. 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>.
65. Palliyath S., Schwartz B.D. Peripheral nerve functions improve in chronic alcoholic patients on abstinence. *J Stud Alcohol*. 1993;54:684–686. <https://doi.org/10.15288/jsa.1993.54.684>.
66. Monforte R., Estruch R., Valls-Solé J., Nicolás J., Villalta J., Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*. 1995;52(1):45–51. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250049012>.
67. Vittadini G., Buonocore M., Colli G., Terzi M., Fonte R., Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(5):393–400. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.5.393>.
68. 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;35:368–371. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.4.368>.
69. Agelink M.W., Malessa R., Weisser U., Lemmer W., Zeit T., Majewski T., Klierer E. Alcoholism, peripheral neuropathy (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). *J Neurol Sci*. 1998;161(2):135–142. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00266-4).
70. 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/alcalc/36.3.271>.
71. Ng K., Lin C.S.-Y., Murray N.M.F., Burroughs A.K., Bostock H. Conduction and excitability properties of peripheral nerves in end-stage liver disease. *Muscle & Nerve*. 2007;35(6):730–738. <https://doi.org/10.1002/mus.20765>.
72. Estruch R., Nicolás J.M., Villegas E., Junqué A., Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol and Alcoholism*. 1993;28(5):543–550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274178>.
73. Michalak S., Michałowska-Wender G., Adamciewicz G., Wender M.B. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013;51(3):222–226. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.37706>.
74. Gimsing P., Melgaard B., Andersen K., Vilstrup H., Hippe E. Vitamin B-12 and Folate Function in Chronic Alcoholic Men with Peripheral Neuropathy and Encephalopathy. *J Nutr*. 1989;119(3):416–424. <https://doi.org/10.1093/jn/119.3.416>.
75. Masaki T., Mochizuki H., Matsushita S., Yokoyama A., Kamakura K., Higuchi S. Association of aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism with alcoholic polyneuropathy in humans. *Neurosci Lett*. 2004;363(3):288–290. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.04.009>.
76. Hammoud N., Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis*. 2019;23(1):141–155. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.010>.
77. Dervaux A., Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med*. 2017;46(2):165–171. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.025>.
78. Pizova N.V. Masks of alcoholic polyneuropathy. *Nevrologiâ, neyropsihiatriâ, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-114-118>.
79. 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>.
80. Levin O.S. *Polyneuropathy: Clinical Guide*. Moscow: MIA; 2011. 469 p. (In Russ.)
81. Kurushina O.V., Barulin A.E., Chernovoleno E.P. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;1(1):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>.
82. Briani C., Argyriou A.A., Izquierdo C., Velasco R., Campagnolo M., Alberti P. et al. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19:299–306. <https://doi.org/10.1111/jns.12097>.
83. Staff N.P., Grisold A., Grisold W., Windebank A.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772–781. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>.
84. Geber C., Breimhorst M., Burbach B., Egenolf C., Baier B., Fehir M. et al. Pain in chemotherapy-induced neuropathy – more than neuropathic? *Pain*. 2013;154(12):2877–2887. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.08.028>.
85. Kautio A.L., Haanpää M., Kautiainen H., Kalso E., Saarto T. Burden of chemotherapy-induced neuropathy – a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2011;19:1991–1996. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1043-2>.
86. Hsu H.T., Wu L.M., Lin P.C., Juan C.H., Huang Y.Y., Chou P.L., Chen J.L. Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19029. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019029>.
87. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.
88. Sommer C., Geber C., Young P., Forst R., Birklein F., Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(6):83–90. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.083>.
89. Vilholm O.J., Christensen A.A., Zedan A.H., Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):185–192. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12261>.
90. Jones M.R., Urits I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E. et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15(1):38–48. <https://doi.org/10.2174/1574884714666190121154813>.
91. Green S., Holton A. Drug-induced peripheral neuropathy. *Adverse Drug React. Bull*. 2016;300(1):1159–1162. <https://doi.org/10.1097/FAD.0000000000000020>.
92. Ma J., Kavelaars A., Dougherty P.M., Heijnen C.J. Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Targeting the source. *Cancer Wiley-Blackwell*. 2018;124(11):2289–2298. <https://doi.org/10.1002/cncr.31248>.
93. Wu C., Tcherny-Lessenot S., Dai W., Wang Y., Kechemir H., Gandhi S. et al. Assessing the risk for peripheral neuropathy in patients treated with dronedarone compared with that in other antiarrhythmics. *Clin Ther*. 2018;40(3):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.01.015>.
94. Svendsen T. de K., Nørregaard H.P., García R.L.A., Andersen L., Hallas J., Hein S.S., Gaist D. Statins and polyneuropathy revisited: Case-control study in Denmark, 1999–2013. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2087–2095. <https://doi.org/10.1111/bcp.13298>.
95. Duffy L.F., Daum F., Fisher S.E., Selman J., Vishnubhakta S.M., Aiges H.W. et al. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology*. 1985;88(3):681–684. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90137-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90137-4).
96. Toth C., Breithaupt K., Ge S., Duan Y., Terris J.M., Thiessen A. et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2010;68(1):28–36. <https://doi.org/10.1002/ana.22021>.
97. Cossu G., Ceravolo R., Zibetti M., Arca R., Ricchi V., Paribello A. et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson disease: Effect of COMT inhibition. *Park Relat Disord*. 2016;27:81–84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.016>.
98. Merola A., Romagnolo A., Zibetti M., Bernardini A., Cocito D., Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment. *Eur J Neurol*. 2016;23(3):501–509. <https://doi.org/10.1111/ene.12846>.
99. Ceravolo R., Cossu G., Bandettini di Poggio M., Santoro L., Barone P., Zibetti M. et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study. *Mov Disord*. 2013;28(10):1391–1397. <https://doi.org/10.1002/mds.25585>.
100. Callaghan B.C., Kerber K.A., Lisabeth L.L., Morgenstern L.V., Longoria R., Rodgers A. et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurology*. 2014;71(9):1143–1149. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2014.1279>.
101. Johannsen L., Smith T., Havsager A.M., Madsen C., Kjeldsen M.J., Dalsgaard N.J. et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neurol Dis*. 2001;3(2):47–52. <https://doi.org/10.1097/00131402-200112000-00001>.
102. Lubec D., Mullbacher W., Finsterer J., Mamoli B. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Post Med J*. 1999;75(890):723–727. <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.890.723>.
103. Dyck P.J., Oviatt K.F., Lambert E.H. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol*. 1981;10(3):222–226. <https://doi.org/10.1002/ana.410100304>.
104. Notermans N.C., Wokke J.H., Franssen H., van der Graaf Y., Vermeulen M., van den Berg L.H. et al. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(10):1066–1071. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.10.1066>.
105. Singer M.A., Vernino S.A., Wolfe G.I. Idiopathic neuropathy: new paradigms, new promise. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(2 Suppl):43–49. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00395.x>.
106. Hughes R.A., Umapathi T., Gray I.A., Gregson N.A., Noori M., Pannala A.S. et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004;127(8):1723–1730. <https://doi.org/10.1093/brain/awh192>.
107. Ibrahim A., Jude E., Langton K., Martinez-De Jesus F.R., Harkless L.B., Gawish H. et al. International Diabetes Federation. *Clinical Practice*

- Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation.* 2017. Available at: https://endocrinologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/IDF_DF_Foot_CPR_2017_Final%20%281%29.pdf.
108. Reed L.J., DeBusk B. G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S. Crystalline α -lipoic acid: A catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951;114(2952):93–94. <https://doi.org/10.1126/science.114.2952.93>.
 109. Salehi B., Yilmaz B.Y., Antika G., Boyunegmez T.T., Fawzi M.M., Lobine D. et al. Insights on the Use of alpha-Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>.
 110. Singh U., Jialal I. Retracted: Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev*. 2008;66(11):646–657. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x>.
 111. Maglione E., Marrese C., Migliaro E., Marcuccio F., Panico C., Salvati C. et al. Increasing bioavailability of (R)-alpha-lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2015;86(5):226–233. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694149>.
 112. Packer L., Cadenas E. Lipoic acid: Energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;48(1):26–32. <https://doi.org/10.3164/jcbn.11-005FR>.
 113. Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: Potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes*. 2001;50(6):1464–1471. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1464>.
 114. Chen W.-L., Kang C.-H., Wang S.-G., Lee H.-M. α -Lipoic acid regulates lipid metabolism through induction of sirtuin 1 (SIRT1) and activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2012;55:1824–1835. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2530-4>.
 115. Gorąca A., Huk-Kolega H., Piechota A., Kleniewska P., Cieja E., Skibska B. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):849–858. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70600-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70600-4).
 116. Han D., Handelman G., Marcocci L., Sen C.K., Roy S., Kobuchi H. et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors*. 1997;6(3):321–338. <https://doi.org/10.1002/biof.5520060303>.
 117. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026>.
 118. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thioctic (lipoic) acid: A therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol*. 1995;50(1):123–126. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00116-H](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00116-H).
 119. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X., Van Huysen C., Greene D.A. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2000;49(6):1006–1015. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.6.1006>.
 120. van Dam P.S., van Asbeck B.S., Van Oirschot J.F., Biessels G.J., Hamers F.P., Marx J.J. Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(5):417–424. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00832.x>.
 121. Ford I., Cotter M.A., Cameron N.E., Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*. 2001;50(8):868–875. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.24914>.
 122. Sun L., Chen Y., Wang X., Li X., Xue B., Qu L. et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(7):961–973. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.005>.
 123. Heitzer T., Finckh B., Albers S., Krohn K., Kohlschütter A., Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(1):53–61. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00551-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00551-2).
 124. Castro M.C., Villagarcía H.G., Massa M.L., Francini F. Alpha-lipoic acid and its protective role in fructose induced endocrine-metabolic disturbances. *Food Funct*. 2019;10(1):16–25. <https://doi.org/10.1039/C8FO01856A>.
 125. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: A critical review. *Treat Endocrinol*. 2004;3:173–179. <https://doi.org/10.2165/00024677-200403030-00005>.
 126. Henriksen E.J. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.002>.
 127. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Möller W. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radic Res*. 1999;31(3):171–179. <https://doi.org/10.1080/10715769900300721>.
 128. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296–1301. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1296>.
 129. Tereshchenko I.V. Berlithione – the key to success in the treatment of polyneuropathy. *Poliklinika* = Polyclinic 2014;(5):21–24. (In Russ.) Available at: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/201405\(1\)/21-24.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/201405(1)/21-24.pdf).
 130. Boyko A.N., Kamchatnov P.R. Possibilities of using berlithione in diabetic polyneuropathy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of a Polyclinic Physician*. 2013;(10):42–45. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2013/spv2013_10/vozmozhnosti-primeneniya-berlitiona-pri-diabeticheskoy-polineyropatii.
 131. Danilov A.B., Pilipovich A.A. Thioctic Acid: a Modern Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(2):14–20. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/tioktovaya_kislota_sovremennaya_terapiya_diabeticheskoy_polineyropatii.html?sphrase_id=74098.
 132. Vorobyova O.V. Clinical Analysis of a Patient with Comorbid Neurological Complications of Diabetes Mellitus in the Practice of an Outpatient Physician: Neurologist's View. *Trudny patient = Difficult Patient*. 2018;16(11):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10028>.
 133. Dadasheva M.N., Gorenkov R.V., Dadasheva K.N. Early Diagnosis and Current Aspects of Diabetic Polyneuropathy Treatment. *Trudny patient = Difficult Patient*. 2020;18(4):6–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10022>.
 134. Kovrazhkina E.A. Axonal polyneuropathies: pathogenesis and treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(6):22–25. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2013/6/downloads/ru/031997-7298201364>.
 135. Khramilin V.N., Chazova T.E. Experience of clinical application of Berlithione in diabetic peripheral polyneuropathy. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2001;4(4):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2001446-51>.
 136. Zinoveva O.E. Antioxidant therapy for diabetic neuropathy. *RMJ*. 2006;(9):647. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antioksidantnaya_terapiya_diabeticheskoy_nevropatii.
 137. Collins M.P., Hadden R.D. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:302–316. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.42>.
 138. Üçeyler N., Rogauch J.P., Toyka K.V., Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. 2007;69(1):42–49. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5>.
 139. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Natalia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-148-152>

Клинический случай / Clinical case

Клинический случай COVID-19 у пациента на терапии препаратом алемтузумаб

Е.В. Попова, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>, ani_retake1@mail.ru

Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Резюме

С начала 2020 г. в связи с началом пандемии COVID-19, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, достаточно остро встал вопрос о пересмотре руководства по ведению больных рассеянным склерозом на препаратах, изменяющих его течение. Отдельно рассматривались иммуносупрессивные препараты, так как именно на фоне данной терапии ожидалось более тяжелое течение COVID-19. Были опубликованы как зарубежные, так и российские работы. В данной публикации представлены ретроспективный анализ заболеваемости COVID-19 больных рассеянным склерозом после проведенной селективной иммуносупрессивной терапии препаратом алемтузумаб и клинический случай инфицирования больного в первые дни после последней инфузии препарата без развития каких-либо клинических проявлений инфекционного заболевания. Обсуждаются механизмы, лежащие в основе столь благоприятного исхода за счет деплеции CD52-лимфоцитов, приводящей к снижению рисков развития гипериммунных реакций, которые лежат в основе тяжелых осложнений COVID-19, и анализируются аналогичные ранее опубликованные данные наших зарубежных коллег. Обзор накопленного материала и личный опыт позволяют предположить, что именно деплеция CD52-лимфоцитов позволяет избежать цитокинового шторма и, как следствие, более тяжелого течения COVID-19. В условиях пандемии COVID-19 при назначении препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, необходимо помнить, что пациенты должны иметь доступ ко всей современной терапии и что польза должна превышать совокупность потенциальных рисков.

Ключевые слова: рассеянный склероз, COVID-19, пандемия, алемтузумаб, цитокиновый шторм

Для цитирования: Попова Е.В. Клинический случай COVID-19 у пациента на терапии препаратом алемтузумаб. *Медицинский совет*. 2021;(19):148–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-148-152>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of COVID-19 in a patient treated with alemtuzumab

Ekaterina V. Popova, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>, ani_retake1@mail.ru

City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistoovaya St., Moscow, 127015, Russia

Abstract

The need to review the guidelines for the management of patients with multiple sclerosis using multiple sclerosis disease modifying drugs has become acute enough since the beginning of 2020 following the outbreak of the COVID-19 pandemic caused by a novel coronavirus SARS-CoV-2. Immunosuppressive drugs were also specifically addressed, as it is during administration of these drugs that the more severe course of COVID-19 disease was expected. Both the Russian and foreign teams published results of their research works. This article presents a retrospective analysis of the incidence rates of COVID-19 in patients with multiple sclerosis after selective immunosuppressive therapy with alemtuzumab and a clinical case when a patient was infected with coronavirus in the first days following the last infusion of the therapy course without clinical manifestations of the infectious disease. The author discusses the mechanisms underlying such a favourable outcome due to the CD52 lymphocyte depletion leading to the reduction of risks of developing hyperimmune reactions that underlie severe complications of COVID-19, and analyses previously published works of our foreign colleagues on the same theme. The review of the accumulated works and personal experience suggest that it is the CD52 lymphocyte depletion that makes it possible to avoid the cytokine storm and, as a result, the more severe course of COVID-19. Amidst the COVID-19 pandemic, during the prescription of multiple sclerosis disease modifying drugs, it should be borne in mind that patients should have access to all types of modern therapy and that the benefits should outweigh the sum of possible risks.

Keywords: multiple sclerosis, COVID-19, pandemic, alemtuzumab, cytokine storm

For citation: Popova E.V. Clinical case of COVID-19 in a patient treated with alemtuzumab. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-148-152>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В начале марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии COVID-19. Количество заболевших и умерших за весь период пандемии, несмотря на карантинные меры, растет. Так, например, согласно ежедневно обновляемым данным правительства РФ на 19 сентября 2021 г., на территории России зарегистрировано 7 274 928 случаев в 85 регионах страны (из них умерших – 198 218 чел.)¹. К настоящему времени уже выделены группы риска более подверженных инфицированию и неблагоприятному течению данной инфекции: возраст старше 65 лет, повышенная масса тела, отягощенный анамнез по сахарному диабету, бронхиальной астме и сердечно-сосудистым заболеваниям [1, 2]. Однако мы понимаем, что вирус SARS-CoV-2 представляет собой определенную проблему и для неврологов, лечащих больных рассеянным склерозом (РС). Пока мы не имеем достоверных данных о том, подвергаются ли пациенты с РС повышенному риску развития тяжелых форм COVID-19. Поскольку лимфопения и иммуносупрессия потенциально связаны с худшими исходами, разумно предположить, что иммуносупрессивное лечение РС может привести к более тяжелым инфекциям, но доказательств, подтверждающих это, пока нет. Зарубежные и российские специалисты в области рассеянного склероза опубликовали рекомендации по ведению больных РС в период пандемии COVID-19, в которых внимание акцентируется на том, что все препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), должны быть доступны пациентам с РС, а терапия должна иметь благоприятное соотношение пользы и риска, принимая во внимание распространенность SARS-CoV-2 в регионе, состояние здоровья отдельного пациента и потенциальный контакт с вирусом [3, 4].

В данной публикации представлены ретроспективный анализ данных по заболеваемости COVID-19 больных РС на терапии препаратом алемтузумаб (наблюдающихся на базе городской клинической больницы № 24 Москвы) и один клинический случай инфицирования COVID-19 больного на данной терапии (пациент дал письменное согласие на публикацию, все персональные данные пациента были деидентифицированы, разрешение на публикацию получено от наблюдательной комиссии больницы).

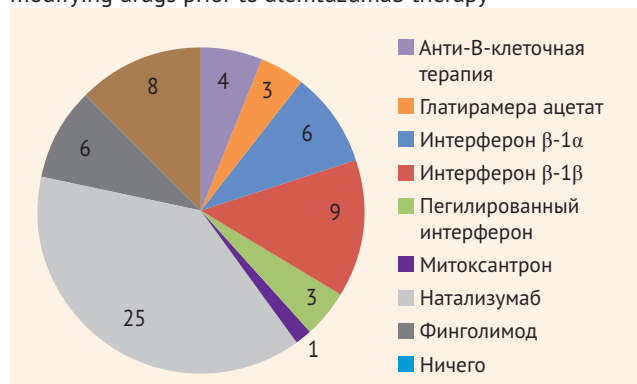
АНАЛИЗ ДАННЫХ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ COVID-19 БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ НА ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ АЛЕМТУЗУМАБ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 67 пациентов с РС на терапии препаратом алемтузумаб (41 женщина и 26 мужчин), средний возраст которых на момент сбора данных составил $32,73 \pm 7,18$ (23–53) лет, а длительность заболевания РС – $9,21 \pm 5,41$ (1–25) лет.

¹ Оперативный штаб озвучил статистику по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в России на 19 сентября. Режим доступа: <https://стопкоронавирус.рф/news/20210919-1145.html>.

● **Рисунок 1.** Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза до терапии препаратом алемтузумаб

● **Figure 1.** Pre-treatment with multiple sclerosis disease modifying drugs prior to alemtuzumab therapy



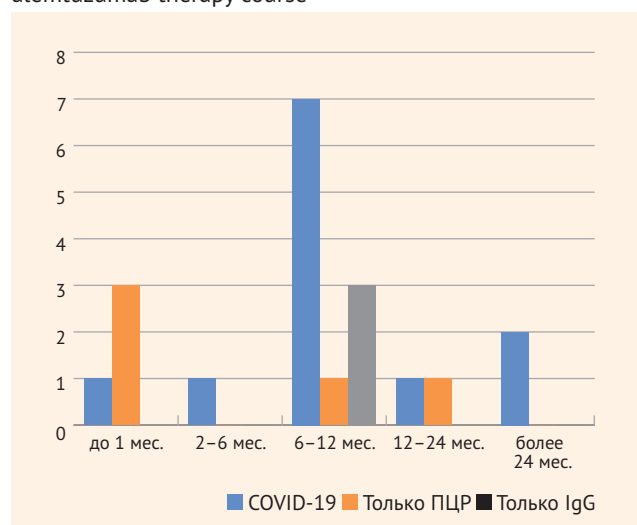
Часть пациентов до терапии препаратом алемтузумаб получала другие ПИТРС: большинство больных были переведены после терапии препаратом натализумаб, а именно 37,3% (25 больных) (рис. 1). Но также были представлены и нативные больные (ранее не получавшие ПИТРС) – 8,96% (6 пациентов). Причиной перевода с натализумаба был высокий риск развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при продолжении терапии более двух лет, во всех остальных случаях – сохраняющаяся высокая активность заболевания независимо от получаемой терапии.

На момент сбора данных только 1 курс терапии был проведен 39 больным, полных 2 курса – 27 пациентам, и только в одном случае потребовалось проведение 3-го (дополнительного) курса в связи с сохраняющейся активностью (развилось обострение РС).

Анализ данных показал, что у 12 пациентов после проведения последней инфузии препарата алемтузу-

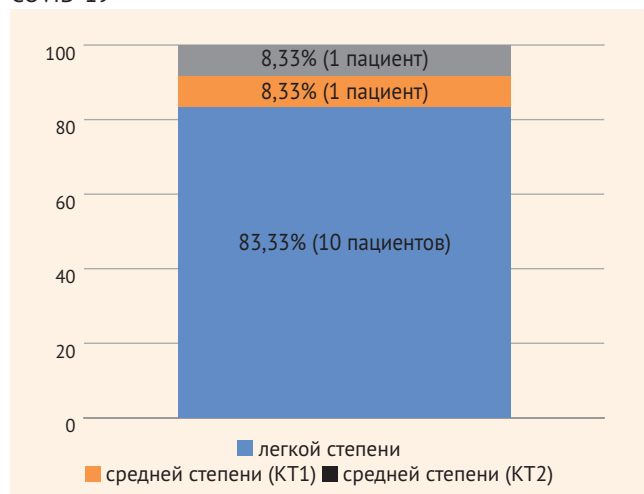
● **Рисунок 2.** Сроки развития COVID-19, выявленного только по ПЦР + SARS-CoV-2 и IgG после последней инфузии в курсе препарата алемтузумаб

● **Figures 2.** Incubation time of COVID-19 identified only by PCR + SARS-CoV-2 and IgG after the last infusion in the alemtuzumab therapy course



● **Рисунок 3.** Распределение пациентов по степени тяжести COVID-19

● **Figure 3.** Distribution of patients according to the severity of COVID-19



маб в курсе диагностировано заболевание COVID-19 через разные интервалы времени, но большинство случаев – в интервале 6–12 мес. (рис. 2). У 10 больных отмечалось легкое течение, не требующее госпитализации (без развития пневмонии) (рис. 3). У двух больных развилась пневмония, в связи с чем они были госпитализированы. Ни одного летального исхода зафиксировано не было.

У 5 больных в разные сроки была выявлена только положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) SARS-CoV-2 без развития клинической картины заболевания COVID-19, причем у большинства именно в первый месяц после селективной деплеции CD52-лимфоцитов (рис. 2). Также были пациенты с положительными титрами IgG без предварительно перенесенного заболевания COVID-19 в анамнезе и без предварительно положительной ПЦР.

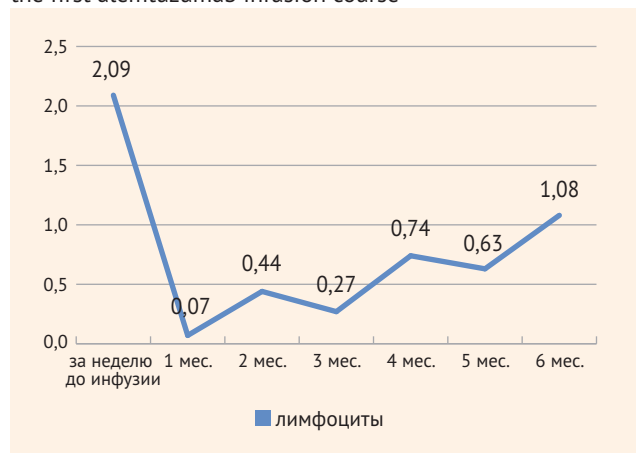
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 34 года, болеет РС с конца 2019 г., когда впервые отметил кратковременные эпизоды онемения в ногах. В январе 2020 г. присоединились слабость в правой ноге и левосторонний оптический неврит. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга: выявлены многоочаговые изменения супратенториально, юстакортикально, субкортикально, очаги на уровне C7, Th11–12, контраст не накапливают. Антитела к аквапину-4 и MOG отрицательные. Проведена люмбальная пункция: выявлен 2-й тип синтеза олигоклональных IgG. Поставлен диагноз РС согласно критериям McDonald 2017 [5]. Проведена гормональная пульс-терапия с полным регрессом неврологического дефицита. В октябре 2020 г. отметил появление слабости в левой ноге с самостоятельным регрессом симптоматики в течение 2 нед. Повторно проведена МРТ головного мозга в ноябре

2020 и в феврале 2021 г.: отмечена отрицательная динамика в виде увеличения очагов, часть накапливает контраст. С учетом высокой активности заболевания (2 обострения за год и отрицательная динамика по данным МРТ) комиссией ПИТРС принято решение начать терапию препаратом алемтузумаб. С 1 по 5 марта 2021 г. проведен первый курс инфузий препарата алемтузумаб, в период инфузий осложнений не отмечалось. На начало терапии неврологический дефицит пациента составлял 1,0 балл по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала оценки степени инвалидизации Куртцке). Инфузии проводились в условиях стационара в изолированном боксе с целью минимизировать риски какого-либо инфицирования. На момент госпитализации результат мазка / отделяемого из носоглотки и ротоглотки ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный. Выписка из стационара была произведена в день последнего введения препарата алемтузумаб, и также в этот день взят был мазок из носоглотки и ротоглотки на ПЦР SARS-CoV-2 (регламентировано внутренним протоколом выписки больных из стационара), результат которого был получен через сутки после выписки и оказался положительным. Пациент был помещен на 14-дневный карантин. За время карантина каких-либо признаков инфекции выявлено не было, и пациент был выписан с отрицательным результатом мазка / отделяемого из носоглотки и ротоглотки ПЦР SARS-CoV-2. Через 2 и 6 мес. выявлен достаточно высокий уровень антител к рецептор-связывающему домену (RBD) спайкового (S) белка SARS-CoV-2, IgG с нарастанием – с 21,7 BAU/мл и до 41,1 BAU/мл соответственно (положительно выше 7,1 BAU/мл). Согласно протоколу, ежемесячно контролируются лабораторные показатели с целью отслеживания безопасности проведенной терапии. Через месяц после проведенного первого курса инфузий препарата алемтузумаб уровень лимфоцитов составлял 0,07 тыс/мкл, что указывает на достаточно выраженную селективную иммуносупрессию, на фоне чего было инфицирование SARS-CoV-2 (рис. 4).

● **Рисунок 4.** Динамика лимфоцитов пациента А. после первого курса инфузий препарата алемтузумаб

● **Figure 4.** Changes in lymphocyte counts in patient A. after the first alemtuzumab infusion course



ОБСУЖДЕНИЕ

Международное сообщество специалистов по РС с началом пандемии столкнулось с проблемой пересмотра алгоритмов ведения больных РС с учетом высоких рисков инфицирования на фоне иммуносупрессии, так как именно у этой категории больных предполагались более высокие риски тяжелого течения COVID-19. Обсуждались варианты прекращения назначения приема некоторых ПИТРС с наиболее выраженным иммуносупрессивным эффектом на период пандемии. Однако как показывает накопленный опыт, пациенты должны получать необходимую соответствующую терапию, если польза превышает риски. С другой стороны, было высказано предположение, что иммуносупрессия не может быть фактором риска, так как именно предупреждение гипериммунного ответа сможет смягчить течение COVID-19 [6]. В связи с этим стало появляться все больше публикаций относительно рисков развития COVID-19 у больных на фоне иммуносупрессивной терапии.

В данной публикации мы описали случай инфицирования COVID-19 без клинических проявлений (только положительная ПЦР) больного РС после курса терапии препаратом алемтузумаб. Проведенный ретроспективный анализ течения COVID-19 у 20 больных РС нашего отделения после курса препарата алемтузумаб и описанный клинический случай дают возможность подтвердить предположение, что иммуносупрессия не имеет негативного влияния на течение COVID-19. И данное предположение еще больше подтверждается тем, что у большинства пациентов уже в первый месяц, когда лимфопения после деплеции CD52-лимфоцитов достигает критических показаний, были выявлены положительные результаты мазка / отделяемого из носоглотки и ротоглотки ПЦР SARS-CoV-2 без развития каких-либо клинических признаков COVID-19. Аналогичные выводы также сделаны нашими зарубежными коллегами, которые в разное время опубликовали клинические случаи бессимптомного течения COVID-19 у больных РС в разные временные интервалы после проведенного курса инфузий препарата алемтузумаб [7–10].

Алемтузумаб – моноклональное антитело к рецепторам CD52, вызывающее быструю деплецию Т- и В-лимфо-

цитов. Как нам известно, на фоне терапии данным препаратом имеются повышенные риски развития инфекционных осложнений, в т.ч. острых респираторных вирусных инфекций [11]. Следовательно, мы вправе ожидать и более высокие риски развития тяжелого течения COVID-19 в период после деплеции CD52-лимфоцитов и до восстановления иммунитета. Однако до сих пор нет доказательств, подтверждающих или опровергающих данное предположение. С одной стороны, учитывая механизм действия препарата и именно тот факт, что врожденный иммунный ответ в основном сохраняется, так как макрофаги, НК-клетки и нейтрофилы характеризуются низкой экспрессией рецепторов CD52, можно предположить, что некоторая иммунокомпетентность все же сохраняется [12]. С другой – лекарственная иммуносупрессия препятствует развитию гиперергической иммунной реакции, известной как цитокиновый шторм, который и является причиной более тяжелого течения COVID-19. В то же время выявленная выработка IgG в период иммуносупрессии позволяет предположить и эффективность вакцинации данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные к настоящему времени зарубежные и российские рекомендации по ведению больных РС в период пандемии COVID-19 регламентируют прежде всего доступность всех ПИТРС пациентам с РС с учетом соотношения пользы и риска, а также распространенности SARS-CoV-2 в регионе. К настоящему времени нет достаточных доказательств более тяжелого течения COVID-19 у больных на фоне терапии препаратом алемтузумаб. Более того, опубликованные к настоящему времени данные указывают на более благоприятное течение COVID-19 у этой категории больных. Но все же не стоит забывать, что начало терапии, ее продолжение или введение дополнительного курса должны проводиться только тогда, когда польза от препарата превосходит совокупность рисков потенциальных инфекционных осложнений в первый месяц терапии.



Поступила / Received 10.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021

Принята в печать / Accepted 13.10.2021

Список литературы

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 W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. 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. Евдошенко Е.П., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Шумилина М.В. Рекомендации по тактике ведения пациентов с рассеянным склерозом в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (22.03.2020). СПб.: МАВРС; 2020. 10 с. Режим доступа: <https://mosors.ru/wp-content/uploads/2020/03/rekomendaczii-po-taktike-vedeniya-pacientov-s-rassejannym-sklerozom-v-period-pandemii-koronavirusnoj-infekczii-covid-2019.pdf>.
4. Бойко А.Н., Лаш Н.Ю., Спирин Н.Н., Сиверцева С.А., Мартынов М.Ю. Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19: временные методические рекомендации. Версия 1 (19.04.2020). Режим доступа: <https://oooibrs.ru/media/453555/vedenie-pacientov-s-rassejannym-sklerozom-v-usloviyah-pandemii.pdf>.
5. Thompson A.J., 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. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
7. Carandini T., Pietrobboni A.M., Sacchi L., De Riz M.A., Pozzato M., Arighi A. et al. A mild uncomplicated infection despite intense immunosuppression. *Mult Scler*. 2020;26(10):1268–1269. <https://doi.org/10.1177/1352458520926459>.

8. Fernández-Díaz E., Gracia-Gil J., García-García J.G., Palao M., Romero-Sánchez C.M., Segura T. COVID-19 and multiple sclerosis: A description of two cases on alemtuzumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102402. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102402>.
9. Guevara C., Villa E., Cifuentes M., Naves R., Grazia J. Mild COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis and severe depletion of T-lymphocyte subsets due to alemtuzumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102314. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102314>.
10. Fiorella C., Lorna G. COVID-19 in a multiple sclerosis (MS) patient treated with alemtuzumab: Insight to the immune response after COVID.

Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102447. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102447>.

11. Syed Y.Y. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2021;81(1):157–168. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01437-2>.
12. Wray S., Havrdova E., Snyderman D.R., Arnold D.L., Cohen J.A., Coles A.J. et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler.* 2019;25(12):1605–1617. <https://doi.org/10.1177/1352458518796675>.

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 W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. 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. Evdoshenko E.P., Davydovskaya M.V., Khachanova N.V., Shumilina M.V. *Recommendations for the tactics of managing patients with multiple sclerosis during the COVID-19 coronavirus infection pandemic (22.03.2020).* St Petersburg: MAVRS; 2020. 10 p. (In Russ.) Available at: <https://mosors.ru/wp-content/uploads/2020/03/rekomendaczii-po-taktike-vedeniya-pacientov-s-rasseyannym-sklerozom-v-period-pandemii-koronavirusnoj-infekczii-covid-2019.pdf>.
4. Boyko A.N., Lashch N.Yu., Spirin N.N., Sivertseva S.A., Martynov M.Yu. *Management of Multiple Sclerosis Patients in the COVID-19 Pandemic: Interim Guidelines. Version 1 (19.04.2020).* (In Russ.) Available at: <https://oobibrs.ru/media/453555/vedenie-pacientov-s-rasseyannym-sklerozom-v-usloviyah-pandemii.pdf>.
5. Thompson A.J., 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. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
7. Carandini T., Pietroboni A.M., Sacchi L., De Riz M.A., Pozzato M., Arighi A. et al. Alemtuzumab in multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic: A mild uncomplicated infection despite intense immunosuppression. *Mult Scler.* 2020;26(10):1268–1269. <https://doi.org/10.1177/1352458520926459>.
8. Fernández-Díaz E., Gracia-Gil J., García-García J.G., Palao M., Romero-Sánchez C.M., Segura T. COVID-19 and multiple sclerosis: A description of two cases on alemtuzumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102402. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102402>.
9. Guevara C., Villa E., Cifuentes M., Naves R., Grazia J. Mild COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis and severe depletion of T-lymphocyte subsets due to alemtuzumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102314. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102314>.
10. Fiorella C., Lorna G. COVID-19 in a multiple sclerosis (MS) patient treated with alemtuzumab: Insight to the immune response after COVID. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102447. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102447>.
11. Syed Y.Y. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2021;81(1):157–168. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01437-2>.
12. Wray S., Havrdova E., Snyderman D.R., Arnold D.L., Cohen J.A., Coles A.J. et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler.* 2019;25(12):1605–1617. <https://doi.org/10.1177/1352458518796675>.

Информация об авторе:

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межклубным 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

Information about the author:

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

Место внутрисуставного введения глюкокортикоидов: современные рекомендации

Н.В. Чичасова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Ли́ла^{1,2}, <https://orcid.org/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 представлены современные рекомендации по использованию системного назначения глюкокортикоидов. Указывается, что просматривается четкая тенденция к минимизации доз и сроков назначения системных глюкокортикоидов при ревматоидном артрите, а при серонегативных спондилоартропатиях (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит) в соответствии и с зарубежными, и отечественными рекомендациями системная терапия глюкокортикоидами не проводится. Подчеркивается, что на современном этапе возрастает роль локального введения глюкокортикоидов как эффективного способа уменьшения активности артрита при любой нозологической форме. Описаны механизмы действия локально вводимых глюкокортикоидов, приводящие к противовоспалительному и анальгетическому эффектам. Представлена сравнительная характеристика локально вводимых глюкокортикоидов с различной продолжительностью действия по их эффективности и безопасности. Описаны предикторы эффективности локальной терапии глюкокортикоидами. Приведены данные по оценке продолжительности противовоспалительного и анальгетического эффектов различных локальных глюкокортикоидов, в т. ч. и по сравнению с введением внутрисуставно препаратов гиалуроновой кислоты, которые показали преимущества бетаметазона перед триамцинолоном ацетатом. Описаны различия в кристаллической структуре бетаметазона и триамцинолона ацетата. Указано, что меньший в 2,5 раза размер кристаллов бетаметазона, по сравнению с кристаллами триамцинолона ацетата, и отсутствие у кристаллов бетаметазона игольчатой формы позволяют использовать бетаметазон в лечении воспалительных процессов в периаукулярных тканях, а также при кристаллических артритах (подагра, псевдоподагра). Приведены данные по безопасности использования внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов. Указано, что регистрация в РФ новой формы бетаметазона в преднаполненных шприцах в еще большей мере позволяет избежать инфекционных осложнений этого вида терапии. Описаны редкие случаи осложнений локальной терапии глюкокортикоидами.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, системная, локальная терапия, эффективность, продолжительность действия, безопасность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Место внутрисуставного введения глюкокортикоидов: современные рекомендации. *Медицинский совет*. 2021;(19):155–162. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-155-162>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intra-articular glucocorticoid injection site: best practice guidelines

Natalia V. Chichasova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, <https://orcid.org/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 presents modern recommendations for the use of systemic administration of glucocorticoids. It is indicated that there is a clear tendency to minimize the doses and timing of the appointment of systemic glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and in seronegative spondyloarthropathies (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis), in accordance with both foreign and domestic recommendations, systemic therapy with glucocorticoids is not carried out. It is emphasized that at the present stage, the role of local administration of glucocorticoids will increase as an effective way to reduce the activity of arthritis in any nosologically form. The mechanisms of action of locally administered glucocorticoids leading to anti-inflammatory and analgesic effects are described. The comparative characteristics of locally administered glucocorticoids with different duration of action according to their effectiveness and safety are presented. Predictors of the effectiveness of local therapy with glucocorticoids are described. The data on the evaluation of the duration of the anti-inflammatory and analgesic effects of various local glucocorticoids, including in comparison with the intra-articular administration of hyaluronic acid preparations, which showed the advantages of betamethasone over triamcinolone acetate, are presented. The differences in the crystal structure of betamethasone and triamcinolone acetate are described. It is indicated that the 2.5-fold smaller size of betamethasone crystals compared to triamcinolone

acetate crystals and the absence of betamethasone crystals makes it possible to use betamethasone in the treatment of inflammatory processes in periarticular tissues, as well as in crystalline arthritis (gout, pseudogout). The data on the safety of the use of intra-articular injection of glucocorticoids are presented. It is indicated that the registration in the Russian Federation of a new form of betamethasone in pre-filled syringes makes it even more possible to avoid infectious complications of this type of therapy. Rare cases of complications of local therapy with glucocorticoids are described.

Keywords: glucocorticoids, systemic, local therapy, efficacy, duration of action, safety

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Intra-articular glucocorticoid injection site: best practice guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):155–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-155-162>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хронических воспалительных заболеваний суставов за последние годы претерпело значительные изменения. Внедрение в клиническую практику ведения больных с поражением периферических суставов принципа раннего назначения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), возможность использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) позволило значительно улучшить исходы ревматоидного артрита (РА) [1], псориатического артрита (ПсА), анкилозирующего спондилита (АС) [2]. Однако симптоматическая противовоспалительная терапия стероидными и нестероидными препаратами по-прежнему широко применяется в лечении ревматических заболеваний. Приводятся основные принципы и рекомендации по проведению внутрисуставной терапии в соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2021 г.

Глюкокортикоиды (ГК) остаются важным компонентом противовоспалительной терапии многих воспалительных болезней. Для таких заболеваний, как системная красная волчанка (СКВ) [3], идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) [4], системные васкулиты (СВ) [5, 6], ревматическая полимиалгия [7], системное применение ГК являются, по существу, базисными средствами, которые применяются длительно в средних и высоких дозах. Лечение ГК данных заболеваний неизбежно сопряжено с развитием тяжелых осложнений, поэтому при достижении необходимого клинического эффекта незамедлительно начинается снижение дозы ГК. В лечении хронических воспалительных заболеваний суставов ГК рассматриваются как симптоматическая терапия. Наиболее длительные дебаты проводились при определении места и роли системной терапии ГК в терапии больных РА. В последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2019 г. [8] рекомендовано системное назначение низких доз ГК только в дебюте терапии сБПВП (или при смене сБПВП) на короткий период времени. Подчеркивается, что очень важно отменить ГК (если позволяет клиническая ситуация) в течение 3 мес. В рекомендациях Американского колледжа ревматологов (ACR) 2021 г. [9] предлагается начинать терапию РА с сБПВП без краткосрочного (<3 мес.) назначения ГК. Использование ГК в дебюте лечения ревматоидного артрита ACR предлагает только

в случаях высокой/умеренной активности заболевания. Таким образом, можно отметить четкую тенденцию к минимизации роли системных ГК при РА. В международных и в отечественных рекомендациях по лечению больных с ПсА и АС [4, 10–12] указывается, что системная терапия ГК не проводится. При таком осторожном отношении к системной терапии ГК в лечении хронических артритов возрастает роль локального введения ГК в сустав.

Первые сообщения об эффективности внутрисуставного введения глюкокортикоидов в сустав относятся к 50-м годам XX в.: в 1951 г. описано первое введение гидрокортизона в коленный сустав больного РА с уменьшением выраженности артрита и улучшением общего состояния больного [13], а через 10 лет J. Hollander et al. сообщили уже более чем о 100 тыс. внутрисуставных и околосуставных введений ГК, что обусловлено их выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом [14]. С этого времени локальная терапия ГК прочно вошла в клиническую практику.

В опубликованных в 2021 г. рекомендациях EULAR по внутрисуставной терапии [15] определены основные принципы и рекомендации по проведению внутрисуставной терапии (табл. 1).

Показаниями к локальной терапии ГК являются: 1. активный артрит с выпотом в сустав (при РА, серонегативных спондилоартропатиях, диффузных болезнях соединительной ткани, остеоартрите, микрокристаллических артритах, травме); 2. периартриты, тендиниты, бурситы, энтезиты неинфекционного (!) генеза [15]. Заболевания мягких тканей, требующие локальной терапии ГК, приведены в табл. 2 [16].

Абсолютными противопоказаниями к локальной терапии ГК являются:

- Наличие инфекции в/около сустава или системной инфекции.
- Патологическая кровоточивость.
- Отсутствие признаков воспаления в суставе – «сухой сустав», невоспалительный характер боли.
- Выраженная деструкция и деформация, нестабильность сустава, асептический некроз эпифизов костей, образующих сустав, выраженный околосуставной остеопороз.

Относительными противопоказаниями являются тяжелое общее состояние больного, а также неэффективность предшествующего введения ГК: если после введения в сустав ГК отсутствует клиническое улучшение, то даль-

● **Таблица 1.** Основные принципы и рекомендации EULAR по проведению внутрисуставной терапии (ВСТ) с указанием процента согласия экспертов и степени достоверности

● **Table 1.** EULAR essential principles and recommendations for intra-articular therapy (IAT) with the indication of expert consensus and confidence percentage

	% согласия	Уровень доказательности
Общие принципы		
I. ВСТ рекомендуется и широко используется при лечении заболеваний суставов	98	
II. Целью ВСТ является улучшение результатов, ориентированных на пациента	100	
III. Конституальные факторы важны и способствуют эффекту	93	
IV. ВСТ следует предлагать в рамках полной индивидуальной информации и совместного с пациентом процесса принятия решений	97	
V. Регулярно выполняют эти процедуры различные медицинские работники	94	
Рекомендации:		
1. Пациент должен быть полностью информирован о характере процедуры, вводимых препаратах, потенциальных преимуществах и рисках; информированное согласие должно быть получено и задокументировано в соответствии с местными правилами	99	D
2. Оптимальная обстановка для ВСТ включает в себя: чистую, тихую, уединенную, хорошо освещенную комнату в медицинском учреждении: • Пациент может принять подходящее положение, в идеале на кушетке/смотровом столе, легко ложится ровно • Оборудование для асептических процедур • Помощь другого медицинского работника • Наличие реанимационного оборудования	85	D
3. Точность проведения инъекции зависит от анатомического строения сустава, выбора доступа и опыта медицинского работника; при наличии возможности для повышения точности может быть использована инструментальная помощь в визуализации, например ультразвук	93	B-A
4. Во время беременности при инъекции сустава необходимо оценить, является ли введение препарата безопасным для матери и ребенка	98	D
5. При выполнении ВСТ всегда следует соблюдать правила асептики	98	C
6. Пациентам следует предложить местную анестезию, объяснив все «за» и «против»	75	D
7. Пациенты с сахарным диабетом, особенно с неоптимальным контролем заболевания, должны быть проинформированы о риске преходящего повышения гликемии после внутрисуставного введения ГК и о необходимости контролировать уровень глюкозы, особенно с первого по третий день после инъекции	97	C-A
8. ВСТ не является противопоказанием для людей с нарушениями свертываемости/кровотечения или принимающих антитромботические препараты, если только риск кровотечения не высок	89	C
9. ВСТ может быть выполнена по крайней мере за 3 мес. до операции по замене сустава и может быть выполнена после замены сустава после консультации с хирургической бригадой при необходимости введения ГК в другой сустав	88	C
10. Совместное решение о повторной инъекции сустава должно учитывать эффект от предыдущих инъекций и другие индивидуальные факторы (например, варианты терапии, используемое соединение, сопутствующие заболевания...)	93	B-A
11. Избегать чрезмерной нагрузки на инъецированный сустав в течение 24 ч после ВСТ; однако иммобилизация не рекомендуется	94	C-A

нейшее проведение локальной терапии ГК нецелесообразно.

Противовоспалительный и анальгетический эффект локального использования инъекций ГК осуществляется через многие механизмы действия: подавление поступления лейкоцитов в зону воспаления за счет подавления экспрессии молекул адгезии (ECAM-1 и ICAM-1), транскрипция генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-8), подавление активности фосфолипазы A2 за счет индукции синтеза липокортина, подавление

активности циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и др. [17]. Интересны данные клинико-морфологического исследования [18], в котором у больных со стойким артритом коленного сустава оценивались биоптаты синовиальной ткани до и после внутрисуставного введения, либо 20 мг триамцинолона гексацетонида, либо 40 мг триамцинолона ацетонида после аспирации синовиальной жидкости, и было показано, что внутрисуставные инъекции ГК с последующим постельным режимом при стойком артрите клинически эффективны и значительно снижают коли-

● **Таблица 2.** Показания для локальной терапии мягких тканей глюкокортикоидами

● **Table 2.** Indications for local soft-tissue glucocorticoid therapy

Плечо	Тендинит бицепса и других мышц плечевого пояса, субакромиальный бурсит, периартрит («замороженное плечо», адгезивный капсулит)
Локоть	Медиальный и латеральный эпикондилиты, локтевой бурсит, кубитальный туннельный синдром
Запястье, кисть	Ганглиит, теносиновиты, стенозирующий лигаментит («щелкающий палец»), запястный туннельный синдром
Область тазобедренного сустава	Вертельный бурсит, бурсит в области m. iliopsoas
Область коленного сустава	Препателлярный бурсит, бурсит в области «гусиной лапки», киста Бейкера
Таз	Седлищный бурсит, подвздошно-поясничный бурсит
Спина, туловище	Узелки Копемана (фиброзные узелки), узелки Стокмана (грыжевые пресакральные жировые подушки)
Стопа	Ахиллотендинит, пяточный бурсит, тарзальный туннельный синдром

чество положительных клеток рецепторов стероидных гормонов в синовиальной ткани. Эти данные позволяют говорить о возможности внутрисуставной терапии ГК различных синовиальных суставов, в т. ч. тазобедренных, в которых выявляется наибольшее количество ГК-рецепторов. Известно, что системное применение ГК является фактором риска развития асептических некрозов головок бедренных костей, особенно при использовании высоких доз ГК в первые 4 мес. терапии [19].

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ

В настоящее время имеется ряд препаратов из группы ГК для локальной терапии (табл. 3). Гидрокортизон является препаратом короткого действия, в основном используемым для введения в околосуставные ткани, для лечения теносиновитов и артритов мелких суставов. К препаратам средней продолжительности действия (до 4 нед.) относят триамцинолона ацетонид и метилпреднизолон ацетат. Пролонгированным действием обладает бетаметазона ацетат + бетаметазона натрия фосфат и бетаметазона пропионат + бетаметазона натрия фосфат, причем натрия-фосфатная соль бетаметазона обладает высокой растворимостью и быстро всасывается, что обеспечивает быстрое развитие эффекта (в течение нескольких часов).

А вторая соль бетаметазона (ацетатная или пропионатная) характеризуется слабой растворимостью, медленным гидролизом и всасыванием, что обеспечивает пролонгированность эффекта.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Оценка эффективности, безопасности и продолжительности действия различных ГК-препаратов при внутрисуставном введении проводилась в многочисленных исследованиях в сравнении с плацебо и другими препаратами для внутрисуставной терапии (препаратами гиалуроновой кислоты – ГиК).

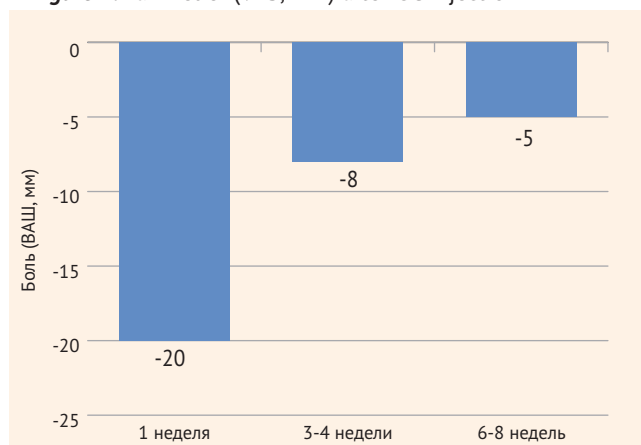
Оценивались предикторы эффективности локальной терапии ГК. Так, в рандомизированном исследовании, включившем 121 больного РА [20], изучалась частота рецидивов артрита в течение 6 мес. наблюдения после введения 20 мг триамцинолона гексаацетонида. За период наблюдения рецидив отмечен в 40% случаев, у этих больных достоверно ($p = 0,002$) более выражено разрушение сустава по данным рентгенографии, а в синовиальной жидкости уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) до лечения был значительно выше у больных с рецидивом артрита ($p = 0,002$), что позво-

● **Таблица 3.** Препараты ГК для локальной терапии

● **Table 3.** GC drugs for local therapy

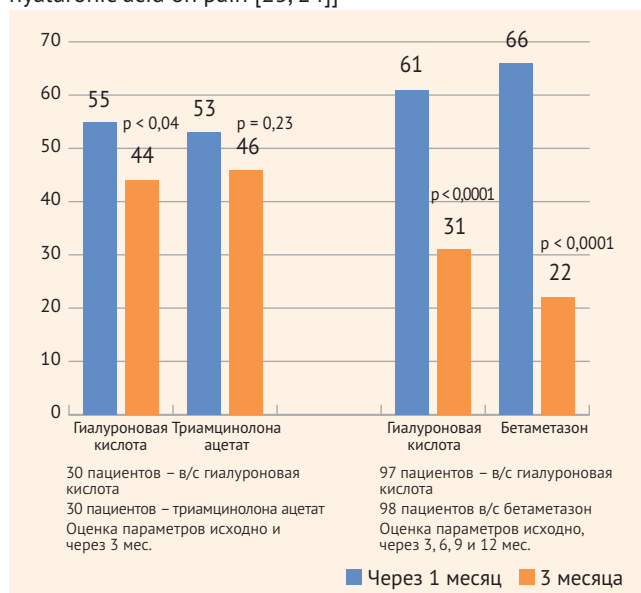
Препарат	Показания	Длительность эффекта
Короткого действия		
Гидрокортизон	Синовиты (в т. ч. теносиновиты), поражение периартикулярных тканей	1–1,5 нед.
Средней длительности действия		
Метилпреднизолон ацетат	Синовиты	3–4 нед.
Триамцинолон ацетонид	Синовиты	3–4 нед.
Пролонгированного действия		
Бетаметазона ацетат + бетаметазона натрия фосфат и бетаметазона пропионат + бетаметазона натрия фосфат	Синовиты (в т. ч. теносиновиты), поражение периартикулярных тканей	4–6 нед.

● **Рисунок 1.** Уменьшение боли (ВАШ, мм) после инъекции ГК
● **Figure 1.** Pain relief (VAS, mm) after GC injection



● **Рисунок 2.** Влияние на боль триамцинолона, бетаметазона и гиалуроновой кислоты [23, 24]

● **Figure 2.** Effect of triamcinolone, betamethasone and hyaluronic acid on pain [23, 24]



ляет предположить, что VEGF является биомаркером рецидива гиперплазии синовиальной оболочки и риска рецидива артрита. По данным большого систематического обзора литературы, включившего данные 11 исследований (10 из них рандомизированные контролируемые – РКИ), предикторами хорошего ответа на внутрисуставную терапию (ВСТ) ГК при ОА являются наличие выпота в сустав, аспирация синовиальной жидкости, проведение инъекций под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) и более выраженные клинические симптомы (боль, нарушение функции) до инъекции [21].

В метаанализе (161 исследование, 3 из них РКИ) оценен эффект от внутрисуставных введений ГК в динамике за 8 нед. наблюдения [22] (рис. 1), было продемонстрировано, что максимальный анальгетический эффект внутрисуставного введения ГК проявляется через 1 нед. после

манипуляции – уменьшение выраженности боли на 20 мм по Визуальной Аналоговой Шкале (ВАШ), а через 3–4 нед. среднее уменьшение боли составило всего 8 мм и через 6–8 нед. – 5 мм.

Оценка продолжительности эффекта внутрисуставного введения разных препаратов ГК в основном получена при сравнительном анализе их возможностей с препаратами ГиК (рис. 2) [23, 24]: результаты этих исследований показали, что через 3 мес. уменьшение боли при использовании триамцинолона ацетата не имеет достоверности [23], в то время как при применении бетаметазона [24] и через 3 мес. боль уменьшается достоверно, практически не отличаясь от анальгетического эффекта ГиК. При продолжении оценки динамики боли в данном исследовании и через 6 мес. эффект бетаметазона равен эффекту ГиК [24].

Еще более длительная оценка эффекта бетаметазона была в 2-летнем проспективном исследовании [25]: в течение 2 лет был введен бетаметазон в 1 373 сустава, в 531 сустав бетаметазон был введен дважды и в 262 – трижды. На 2-, 4- и 6-й нед. хороший ответ отмечен в 50,0, 58,1 и 61,7% случаев. Через 1 и 2 года, соответственно, в 62,3% (95% ДИ от 58,1 до 66,9%) и 55,5% (от 51,1 до 60,3%) суставов после введения бетаметазона рецидива артрита не было. Побочные явления были легкими и преходящими. Высокий балл синовита по МРТ мелких суставов, анти-ССР-негативность были связаны с худшей выживаемостью эффекта инъекций в суставы, в то время как позитивность по IgM-РФ и концентрация С-реактивного белка ассоциировались с лучшим сохранением клинического эффекта.

Таким образом, использование бетаметазона имеет преимущества перед триамцинолоном в плане продолжительности эффекта.

Кроме продолжительности действия, препараты ГК для локальной терапии различаются и по своей кристаллической структуре. Препараты, содержащие бетаметазон, имеют микрокристаллическую структуру, размеры кристаллов бетаметазона примерно в 2,5 раза меньше, чем кристаллы триамцинолона. Кроме того, кристаллы бетаметазона не имеют игольчатой формы, свойственной ацетониду триамцинолона. Эти различия имеют прямое клиническое значение: триамцинолона ацетонид не рекомендуется вводить в периартикулярные ткани, разрыв сухожилий – типичное осложнение терапии этим препаратом, а также использовать при кристаллических артритах ввиду опасности обострения артрита при введении препарата с кристаллами игольчатой формы. А препараты, содержащие соли бетаметазона, с успехом применяются и в лечении периартикулярных тканей, и для купирования кристаллического артрита (подагра, псевдоподагра). В рекомендациях EULAR [26] внутрисуставное введение ГК рекомендовано для купирования острого приступа подагры, наряду с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина, особенно при плохой переносимости последних. В последних рекомендациях EULAR 2021 г. по внутрисуставной терапии [15] внутрисуставное введение ГК пред-

лагается использовать в первой линии терапии при остром приступе подагры.

Следует отметить, что введение в сустав пролонгированных ГК (бетаметазон) обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект в течение 6 нед. и более [24, 25], что совпадает с началом действия современных СБПВП (метотрексат, лефлуноид). Таким образом, при правильно спланированном лечении необходимость в применении системных ГК снижается. Вопрос о необходимости повторных введений ГК в сустав при осуществлении принципов современной стратегии лечения хронических воспалительных заболеваний суставов должен решаться индивидуально. Необоснованно частое введение может привести к развитию кортикозависимости, прогрессированию вторичного ОА. Минимальный промежуток между введением препаратов средней продолжительности действия составляет 1 мес., а для бетаметазона – не менее 2 мес. Однако следует заметить, что при введении ГК в сустав при наличии четких показаний для этого вида терапии эффект должен сохраняться не менее 3–6 мес., поэтому и при хронических артритах, и при ОА желательно, чтобы интервал между инъекциями в сустав ГК составлял 6 мес. Внутрисуставная терапия ГК при соблюдении правил асептики и асептики более безопасна, чем системное применение ГК. Однако осторожно следует определять необходимость введения ГК больным с коморбидными состояниями. Отмечено, что после введения бетаметазона больным с гонартрозом и сопутствующим сахарным диабетом отмечено значительное повышение уровня глюкозы в крови у всех больных [27].

При внутрисуставном введении ГК нежелательные реакции редки и обычно не тяжелы [28, 29]. Наиболее часто отмечается боль или расправление в инъецированном суставе [30, 31], что, как правило, не требует лекарственной терапии. Возможно инфицирование сустава, однако развитие септического артрита отмечено очень редко (около 1 случая на 10 000 инъекций) [32] при соблюдении правил асептики и антисептики. В РФ зарегистрирован еще один препарат, содержащий бетаметазона дипропионат 6,43 мг (в пересчете на бетамета-

зон – 5,00 мг) и бетаметазона натрия фосфат 2,63 мг (в пересчете на бетаметазон – 2,00 мг) – Дипромета, который выпускается в виде преднаполненного шприца, что еще в большей мере уменьшает возможность инфицирования при инъекции. В соответствии с инструкцией препарат Дипромета можно вводить различными способами (внутримышечно, внутрисуставно, в околосуставные ткани, интрабурсально, внутривоочно)¹, при местном введении возможно одновременное применение препарата Дипромета и местного анестетика (1–2%-ные растворы прокаина или лидокаина) для уменьшения риска развития боли после инъекции. Крайне редко возможно развитие маточного кровотечения, артериальная гипертензия, гипергликемия [33]. Как редкие побочные реакции описана атрофия кожи (при использовании ацетата триамцинолона), внутрисуставная и околосуставная кальцификация [32], развитие остеонекроза (чаще головки бедренной кости), что чаще всего отмечается у лиц молодого, реже среднего возраста [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрисуставное введение ГК позволяет купировать артрит при различных ревматологических заболеваниях. В облегчении боли при ОА такая терапия не менее эффективна, чем препараты ГК: она подавляет воспаление в суставе – наиболее частой причины боли в суставе при ОА. Аспирация жидкости из воспаленного сустава увеличивает эффект локальной терапии ГК. Объем инъекции не оказывает существенного влияния на выраженность эффекта, хотя при необходимости купирования синовита крупного сустава увеличение объема инъекции позволяет достичь более полного распределения ГК по полости сустава. Безопасность локальной терапии ГК выше, чем системное их применение.



Поступила / Received 06.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2021
Принята в печать / Accepted 07.10.2021

¹ Инструкция по применению препарата Дипромета. Регистрационный номер ЛП-006338. Режим доступа: <https://www.rompharma.ru/docs/diprometa.pdf>.

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., Schöls M., Braun J., Dougados M., Fitzgerald J., Gladman D.D. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211734>.
- Fanouriakis F., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.
- Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020, с. 169–181.
- Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., Cid M.C., Crestani B., Hauser T. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583–1594. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>.
- Hellmich B., Agueda A., Monti S., Butgereit F., de Boysson H., Brouwer E. et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
- Dejaco C., Singh Y.P., Perel P., Hutchings A., Camellino D., Mackie S. et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1799–1807. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207492>.
- Smolen J.S., Landewe R.B. M., Bijlsma J.W. J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T., Carandang K. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the

- Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(7):924–939. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>.
10. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R., Baraliakos X., Van der Bosch F., Sepriano A. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–991. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
 11. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., Gladman D.D., Deal C., Deodhar A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. <https://doi.org/10.1002/art.40726>.
 12. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., de Wit M., McInnes I., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700–712. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.
 13. Hollander J.L., Brown E.M.Jr., Jessar R.A., Brown C.Y. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *J Am Med Assoc*. 1951;147(17):1629–1635. <https://doi.org/10.1001/jama.1951.03670340019005>.
 14. Hollander J.L., Jessar R.A., Brown E.M.Jr. Intra-synovial corticosteroid therapy: a decade of use. *Bull Rheum Dis*. 1961;11:239–240. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13715306>.
 15. Uson J., Rodriguez-Garcia S.C., Castellanos-Moreira R., O'Neill T.W., Doherty M., Boesen M. et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1299–1305. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220266>.
 16. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Локальная терапия глюкокортикоидами. *ПМЖ*. 1999;(8):7. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/revmatologiya/LOKALYNAYa_TERAPIYa_GLYUKOKORTIKOIDAMI.
 17. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М.; 1998. 160 с.
 18. van der Goes M.C., Straub R.H., Wenting M.J., Capellino S., Jacobs J.W., Jahangier Z.N. et al. Intra-articular glucocorticoid injections decrease the number of steroid hormone receptor positive cells in synovial tissue of patients with persistent knee arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1552–1558. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201019>.
 19. Horton D.B., Haynes K., Denburg M.R., Thacker M.M., Rose C.D., Putt M.E. et al. Oral glucocorticoid use and osteonecrosis in children and adults with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016788. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016788>.
 20. Weitoft T., Rönneild J., Knight A., Lysholm J., Saxne T., Larsson A. Outcome predictors of intra-articular glucocorticoid treatment for knee synovitis in patients with rheumatoid arthritis – a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R129. <https://doi.org/10.1186/ar4586>.
 21. Maricar N., Callaghan M.J., Felson D.T., O'Neill T.W. Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis—a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1022–1032. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes368>.
 22. Godwin M., Dawes M. Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2004;50:241–248. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15000335>.
 23. Skwara A., Poneis R., Tibesku C.O., Rosenbaum D., Fuchs-Winkelmann S. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee—hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study. *Eur J Med Res*. 2009;14(4):157–164. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-4-157>.
 24. Navarrete Álvarez J.M., Coronel Granado P., García Jiménez O.A., Gimeno Del Sol M., Gil Orbezo F. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatol*. 2015;7:9–18. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S74553>.
 25. Hetland M.L., Østergaard M., Ejbjerg B., Jacobsen S., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):851–856. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200632>.
 26. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual T., Barskova V., Conaghan P. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312–1324. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.055269>.
 27. Habib G., Khazin F., Sakas F., Hakim G., Artul S. The impact of intra-articular injection of diprosan at the knee joint on blood glucose levels in diabetic patients. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(2):96–99. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.17133>.
 28. Cheng J., Abdi S. Complications of joint, tendon, and muscle injections. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2007;11(3):141–147. <https://doi.org/10.1053/j.trap.2007.05.006>.
 29. Habib G.S., Saliba W., Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):347–356. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1357-y>.
 30. Rozental T.D., Sculco T.P. Intra-articular corticosteroids: an updated overview. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2000;29(1):18–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647515>.
 31. Cole B.J., Schumacher H.R.Jr. Injectable corticosteroids in modern practice. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005;13(1):37–46. <https://doi.org/10.5435/00124635-200501000-00006>.
 32. Cheng O.T., Souzdalitski D., Vrooman B., Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med*. 2012;13(6):740–753. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01394.x>.
 33. Hunter J.A., Blyth T.H. A risk-benefit assessment of intra-articular corticosteroids in rheumatic disorders. *Drug Saf*. 1999;21(5):353–365. <https://doi.org/10.2165/00002018-199921050-00002>.
 34. Laroche M., Arlet J., Mazieres B. Osteonecrosis of the femoral and humeral heads after intraarticular corticosteroid injections. *J Rheumatol*. 1990;17(4):549–551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2348435>.

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., Schöls M., Braun J., Dougados M., Fitzgerald J., Gladman D.D. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211734>.
3. Fanouriakis F., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.
4. Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. pp. 169–181. (In Russ.)
5. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., Cid M.C., Crestani B., Hauser T. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583–1594. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>.
6. Hellmich B., Agueda A., Monti S., Butgereit F., de Boysson H., Brouwer E. et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
7. DeJaco C., Singh Y.P., Perel P., Hutchings A., Camellino D., Mackie S. et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1799–1807. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207492>.
8. Smolen J.S., Landewe R.B. M., Bijlsma J.W. J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
9. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T., Carandang K. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(7):924–939. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>.
10. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R., Baraliakos X., Van der Bosch F., Sepriano A. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–991. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
11. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., Gladman D.D., Deal C., Deodhar A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. <https://doi.org/10.1002/art.40726>.
12. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., de Wit M., McInnes I., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700–712. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.
13. Hollander J.L., Brown E.M.Jr., Jessar R.A., Brown C.Y. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of

- hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *J Am Med Assoc.* 1951;147(17):1629–1635. <https://doi.org/10.1001/jama.1951.03670340019005>.
14. Hollander J.L., Jessar R.A., Brown E.M. Jr. Intra-synovial corticosteroid therapy: a decade of use. *Bull Rheum Dis.* 1961;11:239–240. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13715306>.
 15. Uson J., Rodriguez-Garcia S.C., Castellanos-Moreira R., O'Neill T.W., Doherty M., Boesen M. et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1299–1305. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220266>.
 16. Nasonov E.L., Chichasova N.V., Kovalev V.Yu. Local therapy with glucocorticoids. *RMJ.* 1999;(8):7. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/revmatologiya/LOKALYNAYA_TERAPIYA_GLYUKOKORTIKOIDAMI.
 17. Nasonov E.L., Chichasova N.V., Kovalev V.Yu. *Glucocorticoids in rheumatology.* Moscow; 1998. 160 p. (In Russ.)
 18. van der Goes M.C., Straub R.H., Wenting M.J., Capellino S., Jacobs J.W., Jahangier Z.N. et al. Intra-articular glucocorticoid injections decrease the number of steroid hormone receptor positive cells in synovial tissue of patients with persistent knee arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1552–1558. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201019>.
 19. Horton D.B., Haynes K., Denburg M.R., Thacker M.M., Rose C.D., Putt M.E. et al. Oral glucocorticoid use and osteonecrosis in children and adults with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(7):e016788. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016788>.
 20. Weitoft T., Rönnelid J., Knight A., Lysholm J., Saxne T., Larsson A. Outcome predictors of intra-articular glucocorticoid treatment for knee synovitis in patients with rheumatoid arthritis – a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3):R129. <https://doi.org/10.1186/ar4586>.
 21. Maricar N., Callaghan M.J., Felson D.T., O'Neill T.W. Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis—a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(6):1022–1032. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes368>.
 22. Godwin M., Dawes M. Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. *Can Fam Physician.* 2004;50: 241–248. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15000335>.
 23. Skwara A., Poneis R., Tibesku C.O., Rosenbaum D., Fuchs-Winkelmann S. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee—hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study. *Eur J Med Res.* 2009;14(4):157–164. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-4-157>.
 24. Navarrete Álvarez J.M., Coronel Granado P., García Jiménez O.A., Gimeno Del Sol M., Gil Orbeo F. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatol.* 2015;7:9–18. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S74553>.
 25. Hetland M.L., Østergaard M., Ejbjerg B., Jacobsen S., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):851–856. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200632>.
 26. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual T., Barskova V., Conaghan P. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312–1324. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.055269>.
 27. Habib G., Khazin F., Sakas F., Hakim G., Artul S. The impact of intra-articular injection of diprosan at the knee joint on blood glucose levels in diabetic patients. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(2):96–99. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.17133>.
 28. Cheng J., Abdi S. Complications of joint, tendon, and muscle injections. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2007;11(3):141–147. <https://doi.org/10.1053/j.trap.2007.05.006>.
 29. Habib G.S., Saliba W., Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2010;29(4):347–356. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1357-y>.
 30. Rozental T.D., Sculco T.P. Intra-articular corticosteroids: an updated overview. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2000;29(1):18–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647515>.
 31. Cole B.J., Schumacher H.R. Jr. Injectable corticosteroids in modern practice. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005;13(1):37–46. <https://doi.org/10.5435/00124635-200501000-00006>.
 32. Cheng O.T., Souzdanitski D., Vrooman B., Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med.* 2012;13(6):740–753. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01394.x>.
 33. Hunter J.A., Blyth T.H. A risk-benefit assessment of intra-articular corticosteroids in rheumatic disorders. *Drug Saf.* 1999;21(5):353–365. <https://doi.org/10.2165/00002018-199921050-00002>.
 34. Laroche M., Arlet J., Mazieres B. Osteonecrosis of the femoral and humeral heads after intraarticular corticosteroid injections. *J Rheumatol.* 1990;17(4):549–551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2348435>.

Информация об авторах:

Чичасова Наталия Владимировна, д.м.н., профессор кафедры ревматологии, Российская медицинская академия 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; kafedarheum@yandex.ru

Лиля Александр Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; директор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; sokrat@iramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Rheumatology Department, 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; kafedarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; sokrat@iramn.ru

Гендерные особенности течения подагры и различия в ответе на прием ингибиторов ксантиноксидазы

В.В. Цурко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>, vvtsurko@mail.ru

М.А. Громова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3757-058X>, margarita-gromov@mail.ru

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

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

Резюме

Введение. На сегодняшний день нет единого мнения относительно гендерных особенностей течения подагры. Существует мало данных о возможной разнице между мужчинами и женщинами в ответе на терапию, снижающую уровень мочевой кислоты.

Цель. Сравнить клинические характеристики течения подагры и оценить различия в ответе на уратснижающую терапию (УСТ) аллопурином и фебуксостатом у мужчин и женщин.

Материалы и методы. Ретроспективное когортное исследование включало 279 мужчин и 83 женщины с диагнозом подагры (ACR/EULAR, 2015 г.). Проведен сравнительный анализ клинических характеристик подагры, а также ответов на прием ингибиторов ксантиноксидазы (КО) у представителей разных полов. Сравнивались гендерные особенности получения положительного ответа на УСТ, определяемого как достижение целевого уровня сывороточной мочевой кислоты (сМК) < 360 мкмоль/л в течение 6 месяцев лечения, при приеме аллопуринола и фебуксостата.

Результаты. По возрасту, в котором состоялся дебют подагры, женщины были старше мужчин, длительность заболевания у них – короче. У мужчин выявлена меньшая продолжительность первого приступа артрита. Хронический артрит был констатирован у 56% мужчин и 35% женщин ($p < 0,05$). В процесс вовлекались суставы как нижних, так и верхних конечностей. Однако чаще суставы нижних конечностей поражались у мужчин, а верхних конечностей – у женщин. Топфусы были выявлены у 35% больных, из них мужчины составляли 30,3%, женщины – 4,7% ($p < 0,05$). Аллопуринол был назначен 216 мужчинам и 54 женщинам, фебуксостат – 63 мужчинам и 29 женщинам. Через шесть месяцев доля женщин, достигших целевого показателя сМК, составила 57,5% и 65,8%, доля мужчин – 60,4% и 76,2% для аллопуринола и фебуксостата соответственно.

Заключение. Клинические проявления подагры у мужчин и женщин различаются. Благодаря выраженному повышению уровня мочевой кислоты у мужчин развивается более тяжелое поражение суставов за счет тенденции к хронизации. Однако исследование не выявило гендерных различий в ответе на прием ингибиторов КО, что говорит об отсутствии необходимости выбора терапии в зависимости от пола больного.

Ключевые слова: подагра, мужчины, женщины, артрит, топфусы, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Цурко В.В., Громова М.А. Гендерные особенности течения подагры и различия в ответе на прием ингибиторов ксантиноксидазы. *Медицинский совет*. 2021;(19):164–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-164-169>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gender characteristics of gout and differences in response to taking xanthine oxidase inhibitors

Vladimir V. Tsurko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>

Margarita A. Gromova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3757-058X>, margarita-gromov@mail.ru

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

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

Abstract

Introduction. To date, there is no consensus regarding the gender characteristics of the course of gout. There is little data on the possible difference between men and women in response to uric acid-lowering therapy.

Aim. To compare the clinical characteristics of the course of gout and evaluate the differences in response to urate-lowering therapy (ULT) with allopurinol and febuxostat in men and women.

Material and methods. The retrospective cohort study included 279 men and 83 women diagnosed with gout (ACR/EULAR, 2015). The comparative analysis of the clinical characteristics of gout, as well as responses to the intake of xanthine oxidase (XO) inhibitors in representatives of different sexes, was carried out. We compared the gender characteristics of obtaining a positive response to ULT, defined as achieving a target serum uric acid (sUA) level of < 360 $\mu\text{mol} / \text{l}$ within 6 months of treatment, while taking allopurinol and febuxostat.

Results. By the age at which the onset of gout took place, women were older than men, the duration of the disease in them was shorter. Men showed a shorter duration of the first attack of arthritis. Chronic arthritis was diagnosed in 56% of men and 35% of women ($p < 0.05$). The process involved the joints of both the lower and upper extremities. However, more often the joints of the lower extremities were affected in men, and in the upper extremities in women. Tophus were detected in 35% of patients, of whom 30.3% were men, 4.7% were women ($p < 0.05$). Allopurinol was prescribed to 216 men and 54 women, and febuxostat was prescribed to 63 men and 29 women. After six months, the proportion of women who achieved the target sUA was 57.5% and 65.8%, the proportion of men – 60.4% and 76.2% for allopurinol and febuxostat, respectively.

Conclusion. The clinical manifestations of gout in men and women differ. Due to the pronounced increase in the level of uric acid, men develop more severe joint damage due to the tendency to chronicity. However, the study did not reveal gender differences in the response to XO inhibitors, which indicates that there is no need to choose therapy depending on the patient's gender.

Keywords: gout, men, women, arthritis, tophus, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat

For citation: Tsurko V.V., Gromova M.A. Gender characteristics of gout and differences in response to taking xanthine oxidase inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):164–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-164-169>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – преимущественно мужское заболевание, соотношение распространенности которого среди мужчин и женщин выглядит как 3–4:1 [1]. В связи с этим о подагре у женщин известно гораздо меньше, хотя заболеваемость за последние два десятилетия увеличилась вдвое [2]. Исследования показывают, что клинические проявления подагры у мужчин и женщин заметно отличаются. У женщин, например, подагра возникает в старшем возрасте, чаще сопровождается сопутствующими заболеваниями, в лечении которых используются диуретики [3–5], и значительно реже провоцируется употреблением алкоголя [6]. Существует мало данных о возможной разнице между мужчинами и женщинами в ответе на терапию, снижающую уровень мочевой кислоты [7–9]. Однако этот вопрос представляет интерес, поскольку при подагре у женщин среднее выведение мочевой кислоты ниже, чем у мужчин [10, 11]. Кроме того, в большой группе пациентов без подагры, страдающих мочекаменной болезнью, больные женского пола демонстрировали значительно более низкую экскрецию мочевой кислоты по сравнению с пациентами мужского пола [12]. Таким образом, целью данного исследования было сравнение клинических характеристик течения подагры и оценка различий в ответе на уратснижающую терапию (УСТ) аллопуринолом и фебуксостатом у мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование было включено 362 больных подагрой, пришедших в плановом порядке на амбулаторный прием в период с 2016 по 2019 г. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие. По половой принадлежности пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили мужчины – 279 больных, средний возраст $56,1 \pm 13,7$ года, длительность заболевания – $8,6 \pm 9,3$ года. Группу сравнения составили 83 женщины, средний возраст которых – $65,7 \pm 9$ лет, длительность заболевания – $3,1 \pm 3,6$ года.

Критерии включения: пациенты в возрасте ≥ 18 лет с установленным ревматологом диагнозом подагры

(согласно классификационным критериям подагры ACR/EULAR от 2015 г. [13]), у которых на фоне приема УСТ уровень сМК не достиг < 360 мкмоль/л, обследованные в период с сентября 2016 г. по январь 2019 г., минимальный период наблюдения 6 месяцев.

Поскольку аллопуринол является препаратом первого ряда, то пациенты, которые принимали фебуксостат, переходили на него с аллопуринола во время диспансерного амбулаторного наблюдения, а также могли перейти во время проведения исследования, и оба периода включались в исследование. Период лечения определялся как 6 месяцев от начала исследования до прекращения лечения или окончания наблюдения (либо из-за потери наблюдения). Дозировки аллопуринола составляли от 100 до 300 мг в день, фебуксостата – 80 и 120 мг в день.

Критерии исключения: пациенты с непереносимостью или противопоказаниями к приему УСТ; больные вторичной подагрой; пациенты, получающие другие препараты, кроме диуретиков, влияющие на повышение уровня мочевой кислоты; наличие таких сопутствующих состояний и заболеваний, как неконтролируемый сахарный диабет, неконтролируемая гипертония, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, язвенная болезнь в фазе обострения, клинически значимые заболевания печени, почек, неконтролируемая дисфункция щитовидной железы, незаживающие раны, язвы, переломы костей, психические заболевания, неконтролируемая эпилепсия, наркотическая зависимость, которые могут подвергнуть риску пациента или повлиять на оценку безопасности исследуемых препаратов.

Клиническая характеристика артрита включала оценку частоты рецидивов артрита за последний год, числа пораженных за время болезни суставов, количества подкожных тофусов.

Физикальное обследование проводили всем больным с расчетом показателей антропометрических данных, уровня артериального давления (АД) во время визитов. Выполнялись клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня сМК, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), инструментальная диагностика (электрокардиография (ЭКГ)). Была внесена информация о сопутствующих заболеваниях, зафиксирована лекарственная терапия на момент начала про-

граммы. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливался с учетом Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2018) [14]. Для диагностики сахарного диабета (СД) 2 типа использовали критерии ВОЗ [15,16]. Хроническую болезнь почек (ХБП) верифицировали на основании классификации современного консенсуса Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) [17,18]. Диагноз хронической венозной недостаточности (ХВН) устанавливали в соответствии с критериями Руководства по клинической практике Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) [19].

Чтобы оценить разницу в результатах лечения, положительный ответ на УСТ определялся как достижение целевого значения сМК < 360 мкмоль/л в течение 6 месяцев наблюдения [20]. Вторичными исходами были время достижения целевого уровня сМК после начала УСТ и доза УСТ на момент его достижения. Пациенты были привержены лечению, и госпитализаций по поводу подагры не было зарегистрировано. Нежелательные явления на фоне приема препаратов отсутствовали.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Формальный расчет размера выборки не производился, поскольку использовалась удобная выборка. Сравнения проводились между полами и между препаратами – аллопуринолом и фебуксостатом. Статистический анализ осуществлялся с помощью программы STATISTICA 10.0. Базовые различия в зависимости от распределения оценивались с использованием t-критерия или U-критерия Манна-Уитни для независимых переменных, а также критерия χ^2 или точного критерия Фишера для категориальных переменных. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Первичный результат для положительного ответа на лечение УСТ был представлен в виде пропорций, различий в пропорциях и 95% доверительного интервала (ДИ), оцененных с помощью теста Z пропорции двух выборок. Используя логистическую регрессию, после одномерного анализа исходных характеристик построили многомерную модель, которая включала поправку на исходные уровни сМК, исходный уровень рСКФ и использование диуретиков. Влияние модификации пола на различия в ответах на лекарства анализировали с использованием термина взаимодействия пол*УСТ. Время достижения цели было проанализировано с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с поправкой на базовые уровни сМК. Здесь также была проверена значимость термина взаимодействия пол*УСТ. Кроме того, модель включала термин взаимодействия для времени*УСТ, чтобы соответствовать допущению о пропорциональном риске и стабильном уровне опасности (HR) с течением времени.

Наконец, доза УСТ в момент достижения цели оценивалась с помощью линейной регрессии с поправкой на исходные уровни сМК, исходные уровни рСКФ и воз-

раст. Был применен кластерный дисперсионный анализ для учета взаимозависимости между группами, поскольку пациенты могли быть включены в группу лечения как аллопуринолом, так и фебуксостатом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дебют заболевания в обеих группах начинался с I плюс-нефалангового сустава стопы. В процесс вовлекались суставы как нижних, так и верхних конечностей. Однако суставы нижних конечностей чаще поражались у мужчин, а верхних конечностей – у женщин. Среднее число пораженных суставов составило $2,8 \pm 1,4$. Суставной синдром в 7,7% случаев носил полиартикулярный характер. Хронический артрит проявлялся у представителей мужского пола чаще, чем у женщин: 56% против 35% ($p < 0,05$). Топфусы были выявлены у 35% больных, из них мужчин – 30,3%, женщин – 4,7% ($p < 0,05$). Они образовались в среднем через 5 лет (минимум на 2-й год, максимум через 12 лет от начала болезни). Частота рецидивов артрита за последний год составила 3,0 (2,0–5,0). У 61% женщин на момент включения в исследование уже наступила менопауза, у 53% из них наступление менопаузы предшествовало дебюту подагры.

Был проведен анализ коморбидных заболеваний у больных исследуемых групп. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при АД 140/90 мм рт. ст. у мужчин – в 53% и у женщин – в 62,6% случаев. Диагноз сахарный диабет 2 типа выявлялся в два раза чаще (37,3%) у группы сравнения, $p < 0,05$. Диагноз хронической болезни почек (ХБП) имели 87 больных (55 мужчин + 32 женщины, 24%), при этом ХБП с увеличением концентрации креатинина развивалась в группе сравнения чаще – у 16,7%, чем в основной группе, где она наблюдалась у 11,4% больных ($p < 0,05$). Средний уровень МК в сыворотке крови больных – $475,3 \pm 96,4$ ммоль/л. У мужчин отмечался более высокий уровень мочевой кислоты ($p < 0,05$). Стойкая гиперурикемия, прием диуретиков, а также АГ способствовали быстрому развитию и прогрессированию ХБП в обеих группах.

Кроме того, пациенты были распределены по группам согласно проводимому лечению: 270 пациентов были включены в группу аллопуринола и 92 – в группу фебуксостата. 27 пациентов, которые начали терапию аллопуринолом во время наблюдения, перешли с аллопуринола на фебуксостат.

Клинические характеристики на момент начала УСТ описаны в *табл.* Женщины в обеих группах УСТ имели значительно более высокий средний возраст, большее количество сопутствующих заболеваний, более частое использование диуретиков, но более низкий исходный уровень сМК по сравнению с мужчинами. И женщины, и мужчины имели более высокий исходный уровень сМК при лечении фебуксостатом по сравнению с аллопуринолом. Кроме того, как мужчины, так и женщины, получавшие фебуксостат, имели более низкую расчетную СКФ по сравнению с теми, кто принимал аллопуринол.

В течение 6 месяцев наблюдения доля женщин, достигших целевого сМК, составляла 57,5% и 65,8%

● **Таблица.** Исходные характеристики больных подагрой
 ● **Table 1.** Baseline characteristics of gout patients

Показатель	Аллопуринол		p	Фебуксостат		p
	Мужчины (n = 216)	Женщины (n = 54)		Мужчины (n = 63)	Женщины (n = 29)	
Возраст (лет), М ± SD	55,1 ± 18,5	64,0 ± 12,3	< 0,05	58,3 ± 15,4	67,7 ± 17,3	< 0,05
Сопутствующие заболевания, n (%)						
Артериальная гипертензия	102 (47,3)	37 (68,5)	< 0,05	46 (71,3)	15 (52)	0,009
ХБП	40 (18,5)	20 (37,1)	< 0,05	15 (23,9)	12 (41,5)	0,004
Сахарный диабет	41 (19)	19 (35,2)	< 0,05	14 (22,3)	12 (41,5)	0,005
Использование диуретиков, n (%)	80 (37)	35 (65)	< 0,05	30 (48,3)	22 (74,7)	< 0,05
СКФ, eGFR (мл/мин/1.73 м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [57; 87]	65,5 [46,5; 82]	< 0,05	69,5 [47; 88,5]	57,9 [46; 71]	< 0,05
Тофусы, n (%)	91 (42,2)	15 (27,8)	< 0,05	19 (30,2)	2 (7,2)	0,101
Исходный уровень мочевой кислоты в сыворотке (мкмоль/л), М ± SD	492,2 ± 68,5	430,3 ± 108,2	< 0,05	516,4 ± 66,0	462,4 ± 109	0,289

для аллопуринола и фебуксостата, доля мужчин – 60,4% и 76,2% соответственно.

Скорректированное отношение шансов (ОШ) ответа на фебуксостат по сравнению с аллопуринолом у женщин составило 0,92 (95% ДИ от 0,48 до 1,76), а у мужчин 1,62 (95% ДИ от 1,09 до 2,42). Скорректированное ОШ ответа на аллопуринол у женщин по сравнению с мужчинами составило 1,39 (95% ДИ от 0,96 до 2,03), а ОШ ответа на фебуксостат для женщин по сравнению с мужчинами – 0,78 (95% ДИ от 0,39 до 1,57). С поправкой на смещение можно считать, что пол не был фактором, влияющим на разницу в ответах на терапию аллопуринолом и фебуксостатом (OR 0,56, 95% ДИ от 0,28 до 1,21).

Время достижения цели < 360 мкмоль/л в течение периода наблюдения как у женщин, так и у мужчин, принимавших фебуксостат, было короче по сравнению с аллопуринолом (HR 2,75, 95% ДИ 1,71–4,44 для женщин и HR 2,79, 95% ДИ 2,17–3,59 для мужчин). Время достижения целевого показателя сМК существенно не отличалось у женщин по сравнению с мужчинами как для аллопуринола, так и для фебуксостата, HR 0,96 (95% ДИ 0,82–1,12) и 0,94 (95% ДИ 0,58–1,53) соответственно. Средняя доза аллопуринола во время достижения целевой сМК была ниже у женщин по сравнению с мужчинами: 215 мг и 270 мг соответственно (разница –55 мг, 95% ДИ –74 до –38). После коррекции эта разница оставалась статистически значимой –45 мг (95% ДИ от –68 до –24). Средняя доза фебуксостата на целевом уровне сМК была одинаковой для женщин и мужчин – 85 мг и 87 мг соответственно (разница –2 мг, 95% от 16 до 12). После коррекции эта разница составила 4 мг (от 95% от 8 до 17).

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени опубликовано мало исследований, посвященных анализу различий в течении подагры у представителей разных полов. Однако общим выво-

дом было то, что подагра возникает у женщин в более позднем возрасте, чаще сопровождается сопутствующими заболеваниями, в лечении которых используются диуретики [3–5]. Существует мало данных о возможной разнице в ответе на терапию, снижающую уровень мочевой кислоты, у мужчин и женщин [7–9]. Особенностью нашей работы было сопоставление клинических характеристик течения подагры у мужчин и женщин и оценка гендерных различий в ответе на уратснижающую терапию (УСТ) аллопуринолом и фебуксостатом.

Наши результаты показывают, что хотя у женщин экскреция уратов ниже, чем у мужчин, это не приводит к существенным различиям в ответах на прием ингибитора КО. Таким образом, выбор препарата для снижения уровня уратов не обязательно должен основываться на половой принадлежности больного. Кроме того, были сделаны следующие выводы: во-первых, время достижения цели сМК при приеме фебуксостата значительно более короткое по сравнению с аллопуринолом; во-вторых, больше мужчин, принимавших фебуксостат, чем принимавших аллопуринол, достигли целевого показателя сМК в течение 6 месяцев; в-третьих, женщины достигли целевого показателя сМК при более низкой средней дозе аллопуринола, чем мужчины.

Имеется несколько объяснений более быстрой реакции на фебуксостат. Прежде всего, фебуксостат является более сильным лекарством в отношении снижения уровня сМК. Выведение мочевой кислоты почками играет ключевую роль в патофизиологии подагры у большинства пациентов [21]. Фебуксостат ингибирует окисленные и восстановленные формы фермента КО, экскреция МК происходит не только почками, но и печенью, он обеспечивает более логичный фармакологический подход к лечению гиперурикемии у большинства пациентов. Поэтому при использовании фебуксостата в клинической практике следует учитывать этот более быстрый ответ в стратегии лечения. Что касается второго вывода, то он

может быть объяснен статистически значимой разницей, обнаруженной только у мужчин из-за меньшей выборки женщин в нашей когорте. Что касается третьего вывода, то более низкая эффективная доза аллопуринола у женщин может быть связана с разными фармакокинетическими или динамическими эффектами у женщин и мужчин. К сожалению, в существующих исследованиях аллопуринола надежный анализ подгрупп с разбивкой по полу очень редок, поскольку доля женщин часто составляет 10% или меньше [22]. В предыдущее исследование эффективности фебуксостата и аллопуринола у женщин с использованием данных трех РКИ было включено только 226 женщин из более чем 4000 пациентов [7]. Сильными сторонами нашего исследования являются относительно большое число участвующих в нем представителей обоих полов и сравнение результатов приема аллопуринола и фебуксостата, особенно у женщин, сведений о которых мало. Хотя последнее может также ограничивать возможность обобщения, нашей целью было сравнить действие ингибиторов КО с учетом более низкой экскреции сМК у женщин. Наша когорта участников является реалистичным отражением ситуации с заболеваемостью подагрой и получаемой помощью, полученные различия в характеристиках между женщинами и мужчинами сопоставимы с результатами предыдущих исследований [3–5]. Ограничениями нашего исследования являются, во-первых, ретроспективный дизайн, в основном из-за неполной оценки результатов. По этой же причине мы решили использовать в качестве цели сМК вместо частоты обострений заболевания, поскольку первый параметр лучше оценивается в этом исследовании. Кроме того, почти все пациенты, которые использовали фебуксостат, ранее принимали аллопуринол, и это могло привести к смещенным оценкам эффек-

тивности фебуксостата и иметь значение для сравнения между аллопуринолом и фебуксостатом. Однако это не препятствовало сравнению ответов на терапию у представителей разных полов, в том числе потому, что мы использовали кластерный анализ дисперсии для учета взаимозависимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления подагры у мужчин и женщин различаются. В данном исследовании женщины были старше, имели большее количество сопутствующих заболеваний, более частое использование диуретиков, но более низкий исходный уровень сМК по сравнению с мужчинами. И женщины, и мужчины имели более высокий исходный уровень сМК в начале лечения фебуксостатом по сравнению с исходным уровнем при лечении аллопуринолом. Кроме того, как мужчины, так и женщины, получавшие фебуксостат, имели более низкую расчетную СКФ по сравнению с теми, кто принимал аллопуринол. Это исследование не продемонстрировало гендерных различий в ответе на урикозурический агент (ингибитор КО), что отрицает выбор лечения в зависимости от пола. Наши результаты показывают, во-первых, значительно более короткое время достижения целевого уровня сМК для фебуксостата по сравнению с аллопуринолом. Во-вторых, больше мужчин, принимавших фебуксостат, чем принимавших аллопуринол, достигли целевого показателя сМК в течение 6 месяцев. В-третьих, женщины достигли целевого показателя сМК при более низкой средней дозе аллопуринола, чем мужчины.

Поступила / Received 30.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2021

Принята в печать / Accepted 01.10.2021

Список литературы / References

- Kuo C.F., Grainger M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
- Bhole V., de Vera M., Rahman M.M., Krishnan E., Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1069–1076. <https://doi.org/10.1002/art.27338>.
- Dirken-Heukensfeldt K.J., Teunissen T.A., van de Lisdonk H., Lagro-Janssen A.L. "Clinical features of women with gout arthritis." A systematic review. *Clinic Rheum*. 2010;29(6):575–582. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1362-1>.
- Harrold L.R., Etzel C.J., Gibofsky A., Kremer J.M., Pillinger M.H., Saag K.G. et al. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1465-9>.
- Harrold L.R., Yood R.A., Mikuls T.R., Andrade S.E., Davis J., Fuller J. et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1368–1372. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.051649>.
- Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):178–182. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1922>. Eliseev M.S., Chikalenkova N.A., Barskova V.G. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):178–182. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1922>.
- Chohan S., Becker M.A., MacDonald P.A., Chefo S., Jackson R.L. Women with gout: efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):256–261. <https://doi.org/10.1002/acr.20680>.
- Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, Wizemann T.M., Pardue M.L. (eds.). *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington (DC): National Academies Press (US); 2001, pp. 6–9. <https://doi.org/10.17226/10028>.
- Liu K.A., Mager N.A. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(1):708. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800017>.
- Puig J.G., Michan A.D., Jimenez M.L., Perez de Ayala C., Mateos F.A., Capitan C.F. et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med*. 1991;151(4):726–732. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400040074016>.
- Park Y.B., Park Y.S., Song J., Lee W.K., Suh C.H., Lee S.K. Clinical manifestations of Korean female gouty patients. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):142–146. <https://doi.org/10.1007/s100670050033>.
- Walker V., Stansbridge E.M., Griffin D.G. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(2):127–139. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012122>.
- Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N., Fransen J., Schumacher H.R., Berendsen D. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–1798. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208237>.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.

15. Roglic G., Norris S.L. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: Synopsis of the World Health Organization guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in nonpregnant adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2018;169:394. <https://doi.org/10.7326/M18-1149>.
16. Humphrey L.L., Kansagara D., Qaseem A. World Health Organization guidelines on medicines for diabetes treatment intensification: Commentary from the American College of Physicians high value care committee. *Ann Intern Med.* 2018;169:398. <https://doi.org/10.7326/M18-1148>.
17. Kopple J.D. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):S66-S70. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.20748>.
18. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2012 по Диагностике и Лечение Хронической Болезни Почек. *Нефрология и диализ.* 2017;19(1):10–225. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-1-22-206>. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2017;19(1):10–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-1-22-206>.
19. Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S. et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(6):678–737. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007>.
20. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
21. Benn C.L., Dua P., Gurrell R., Loudon P., Pike A., Storer R.I. et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:160. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00160>.
22. Meyers O. L., Monteagudo F.S. A comparison of gout in men and women. A 10-year experience. *S Afr Med J.* 1986;70(12):721–723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3787395>.

Информация об авторах:

Цурко Владимир Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vvtsurko@mail.ru

Громова Маргарита Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; margarita-gromov@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Tsurko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice of the Institute of Postgraduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vvtsurko@mail.ru

Margarita A. Gromova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of The Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; margarita-gromov@mail.ru

Изучение факторов риска развития остеопороза при ревматоидном артрите в реальной клинической практике

Е.В. Папичев✉, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, E_papichev@mail.ru

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Л.Е. Сивордова, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76

Резюме

Введение. Остеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных осложнений ревматоидного артрита (РА), развитие которого обусловлено как механизмами, лежащими в основе наличия и прогрессирования аутоиммунных воспалительных заболеваний, так и используемыми в терапии лекарственными препаратами. Изучение факторов риска ОП может способствовать уточнению отдельных звеньев его патогенеза, а также разработке новых методов профилактики, диагностики и лечения данного состояния.

Цель исследования. Изучить клинические, анамнестические и лабораторные факторы, которые могут быть ассоциированы с наличием ОП у пациенток с РА.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 102 женщины с РА. Критериями исключения были: наличие сахарного диабета 2-го типа, цирроз печени, гепатокарцинома, уровень аланинаминотрансферазы ≥ 3 верхних границ нормы. Путем сбора анамнеза оценивалась терапия глюкокортикоидами (ГК): кумулятивная доза, продолжительность лечения и доза на момент исследования. Всем пациенткам проводились общеклиническое, клиничко-лабораторное исследование, определение сывороточного уровня фетуина-А (ФА) и оценка показателей, ассоциированных с костным обменом (25-гидроксикальциферол, С-терминальный тепепептид коллагена I типа, N-терминальный пропептид проколлагена I типа). Также проводились рентгенография пораженных суставов и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты. Шанс наличия ОП был выше при возрасте $\geq 58,5$ лет (ОШ 1,07 (1,02–1,12)), индексе массы тела (ИМТ) ≤ 27 кг/м² (ОШ 1,1 (1,01–1,20)), кумулятивной дозе ГК $\geq 7,6$ г (ОШ 1,09 (1,02–1,17)), сывороточном уровне ФА ≤ 660 мкг/мл (ОШ 1,05 (1,01–1,09)) и длительности приема ГК > 3 мес. (здесь и далее в дозе ≥ 5 мг в пересчете на преднизолон) (ОШ 12,3 (4,12–36,5)). После коррекции ОШ (корОШ) по сопутствующим факторам повышающими вероятность наличия ОП состояниями остались: более старший возраст (корОШ 1,08 (1,01–1,16)), меньший сывороточный уровень ФА (корОШ 1,08 (1,01–1,15)) и длительность приема ГК более 3 мес. (корОШ 12,1 (1,44–102,3)).

Заключение. Пациентки старшего возраста ($\geq 58,5$ лет) с длительностью приема ГК более 3 мес. и снижением сывороточного уровня ФА (≤ 660 мкг/мл) имеют повышенный шанс наличия ОП. Указанные показатели являются самостоятельными факторами наличия данного состояния и должны учитываться при определении тактики ведения пациенток.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, риск остеопороза, глюкокортикоиды, фетуин-А

Для цитирования: Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В. Изучение факторов риска развития остеопороза при ревматоидном артрите в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(19):170–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-170-176>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of risk factors for the osteoporosis development in rheumatoid arthritis in real clinical practice

Eugene V. Papichev✉, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, E_papichev@mail.ru

Yuriy R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Larissa E. Sivordova, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Boris V. Zavodovskii, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Osteoporosis is a common complication of rheumatoid arthritis. Its development is associated with the mechanisms underlying in the progression of autoimmune inflammatory diseases and therapeutic approaches used for them. The study of risk factors for osteoporosis can contribute to the clarification of its pathogenesis components, as well as the development of new methods for prevention, diagnosis and treatment of this condition.

Aim. To study the role of anamnestic, clinical and laboratory factors for secondary osteoporosis in women with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. 102 women with rheumatoid arthritis were enrolled in our study. Exclusion criterias were type 2 diabetes mellitus, hepatic cirrhosis, hepatocarcinoma and level of alanine aminotransferase \geq than 3 upper limit of normal. The cumulative dose, duration and daily dose of glucocorticoids (GC) were determined by patient intake. All patients undergone standard clinical and immunological examination. Serum fetuin-A, 25-hydroxycalciferol, C-telopeptide of collagen I type, N-terminal propeptide of collagen I type levels were determined using ELISA. X-ray of afflicted joints and dual-energy x-ray absorptiometry were performed. Statistical analysis was performed using conventional methods. Forced data entry was used to perform multiple logistic regression. Hereinafter data is presented as odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI).

Results. OR for osteoporosis were higher in women of age \geq 58.5 years (OR 1.07 (1.02–1.12)), body mass index (BMI) \leq 27 kg/m² (OR 1.1 (1.01–1.2)), cumulative dose of GC \geq 7.6 g (OR 1.09 (1.02–1.17)), serum fetuin-A levels \leq 660 μ g/ml (OR 1.05 (1.01–1.09)) and if the duration of GC intake is more than 3 months (hereinafter if dose of glucocorticoids is \geq 5 mg for prednisolone daily) (OR 12.3 (4.12–36.5)). Adjusted OR for osteoporosis were higher in women of age \geq 58.5 years old (adjOR 1.08 (1.01–1.16)), serum fetuin-A levels \leq 660 μ g/ml (adjOR 1.08 (1.01–1.15)) and if the duration of GC intake is \geq than 3 months (adjOR 12.1 (1.44–102.3)).

Conclusions. Women with RA of \geq than 58.5 years old, duration of GCs intake more than 3 months and serum fetuin-A levels \leq than 660 μ g/ml had higher odds for osteoporosis. These are independent factors for osteoporosis in women with rheumatoid arthritis, which should be used in patient's management.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoporosis, osteoporosis risk, glucocorticoids, fetuin-A

For citation: Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Zavadovskii B.V. Study of risk factors for the osteoporosis development in rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):170–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-170-176>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное системное ревматологическое заболевание, характеризующееся эрозивным артритом и поражением внутренних органов. Оно ассоциируется с ранним развитием инвалидности и значимым снижением качества жизни пациентов [1]. Одним из наиболее распространенных проявлений данного заболевания является снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [2], что приводит к развитию вторичного остеопороза (ОП) с прогрессивно возрастающим риском патологических переломов. Выделяют ряд причин снижения МПКТ при РА: хронический воспалительный процесс, прием лекарственных препаратов, ограничения физической активности по причине болей и деформаций суставов и др. [3–5]. Среди лекарственных препаратов, используемых в лечении РА, наибольшее влияние на изменение костного обмена оказывают глюкокортикоиды (ГК) [6]. Данная группа препаратов известна ревматологам около 70 лет, за определение их патофизиологического значения при РА ученые Ф. Хенч, Э. Кендал и Т. Рейхштейн стали лауреатами Нобелевской премии [7]. Однако уже с 1955 г. стали появляться работы, которые указывали на наличие выраженных побочных эффектов стероидной терапии [8]. В частности, активно изучалось их влияние на костный метаболизм, и в настоящее время мы можем говорить, что ГК снижают репликацию остеобластов, угнетают экспрессию генов колла-

гена I типа, снижают синтез инсулиноподобного фактора роста I типа, ингибируют экспрессию рецептора к инсулиноподобному фактору роста II типа, усиливают апоптоз остеоцитов и т. д. [9–12]. Наличие же аутоиммунных воспалительных заболеваний как причина для назначения ГК потенцирует данные побочные эффекты [13], что требует профилактики и своевременной терапии снижения костной массы. В настоящее время доказана роль кумулятивной дозы и длительности терапии ГК в развитии ОП [14].

Отдельным направлением в изучении ревматологических заболеваний является поиск новых цитокинов, которые могут быть ассоциированы с их развитием и (или) прогрессированием. Так, большой интерес вызывают тканевые цитокины – белки, синтезируемые клетками, не относящимися к иммунной системе, однако оказывающие разнообразные биологические эффекты [15]. Одним из них является фетuin-A (ФА) – гепатокин, доказанными биологическими эффектами которого являются контроль сывороточного уровня кальция крови, адекватный остеогенез, углеводный обмен и др. [16–18]. Несмотря на то что синтез и секреция данного гликопротеина происходят в печени, его основная концентрация в организме определяется в костной ткани [19]. Известно, что пониженный уровень гликопротеина характерен для пациентов с ОП, и предполагается, что его определение может использоваться в качестве дополнительного маркера диагностики данного состояния [20, 21].

Таким образом, изучение роли глюкокортикоидов и ФА в развитии вторичного ОП представляет научный и клинический интерес. Для выполнения данной цели были использованы методы многофакторной статистики.

Цель – изучить клинические, анамнестические и лабораторные факторы, которые могут быть ассоциированы с наличием ОП у пациенток с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 102 женщины с диагнозом РА, верифицированным на основании критериев ACR/EULAR 2010 (American College of Rheumatology – Американский колледж ревматологии, European League Against Rheumatism – Европейская лига против ревматизма). Критериями исключения были: сахарный диабет 2-го типа, цирроз печени, гепатокарцинома, повышение уровня аланинаминотрансферазы ≥ 3 верхних границ нормы. Все пациентки прошли осмотр врачом-ревматологом в клинко-диагностическом отделении Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского или в ревматологическом отделении больницы № 25 Волгограда и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Путем сбора анамнеза оценивалась терапия ГК: кумулятивная доза, продолжительность лечения и доза на момент исследования. Всем пациенткам проводилось клинко-лабораторное исследование, включавшее стандартные общеклинические анализы и оценку показателей, ассоциированных с костным обменом (25-гидроксикальциферол (25(OH)D), С-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX-I), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP)). Из инструментальных исследований проводились: рентгенография пораженных суставов с разделением на стадии по Штейнброкеру и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry – DXA, GE Lunar DPX Pro (США)).

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского от 3 октября 2017 г., протокол № 2.

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 22.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова и оценки коэффициента вариации. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате $M \pm SD$ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ)), ненормальному – $Me (Q1-Q3)$. Для анализа достоверности различия качественных межгрупповых показателей производилась кросстабуляция с коррекцией по точному критерию Фишера. Проведен анализ множественной логистической регрессии методом форсированного ввода. Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients enrolled in the study

Показатель	Значение
Возраст, Ме (Q1–Q3), лет	56,8 (46,4–61,7)
ИМТ, Ме (Q1–Q3), кг/м ²	27,9 (23,0–32,0)
Наличие менопаузы более 6 месяцев, n (%)	72 (70,6%)
Наличие РФ, n (%)	78 (76,5%)
Наличие АЦЦП, n (%)	69 (67,6%)
Стадия РА, n (%): – очень ранняя, – ранняя, – развернутая, – поздняя	0 15 (14,7%) 37 (36,3%) 50 (49,0%)
Активность болезни по DAS 28, Ме (Q1–Q3)	3,71 (2,87–4,40)
Рентгеновская стадия, n (%): – I, – II, – III, – IV	9 (8,82%) 35 (34,3%) 49 (48,0%) 9 (8,82%)
Наличие суставных эрозий, n (%)	80 (78,4%)
Функциональный класс, n (%): – I, – II, – III, – IV	23 (22,5%) 59 (57,8%) 17 (16,7%) 3 (2,94%)
Наличие внесуставных проявлений, n (%): – ревматоидные узелки, – генерализованная амиотрофия, – лимфаденопатия, – кожный васкулит, – интерстициальное поражение легких	13 (12,7%) 10 (9,80%) 8 (7,84%) 2 (1,96%) 1 (0,9%)
Наличие осложнений РА, n (%): – ОП, – вторичный ОП, – анемия хронического воспалительного заболевания, – аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	50 (49,0%) 18 (17,6%) 21 (20,6%) 1 (0,98%)
Сывороточный уровень ФА, $M \pm SD$ (95% ДИ)	764,7 \pm 121,9 (740,7–788,6)
МПКТ L1–L4, г/см ² , $M \pm SD$ (95% ДИ)	1,02 \pm 0,16 (0,98–1,05)
МПКТ Neck, г/см ² , $M \pm SD$ (95% ДИ)	0,85 \pm 0,14 (0,83–0,88)
МПКТ Total, г/см ² , $M \pm SD$ (95% ДИ)	0,87 \pm 0,15 (0,85–0,91)
Кумулятивная доза ГК, Ме (Q1–Q3), г	6,9 (3,7–13,5)
Продолжительность терапии ГК, Ме (Q1–Q3), мес.	32 (12–70)
Число пациенток, принимающих ГК в настоящий момент, n (%)	73 (71,6%)
Доза ГК в настоящий момент, Ме (Q1–Q3), мг	8 (5–10)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; ГК – глюкокортикоиды; ИМТ – индекс массы тела; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; ОП – остеопороз; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; L1 – L4 – поясничные позвонки; DAS 28 – счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов; Neck – анатомическая шейка бедренной кости; Total – проксимальный отдел бедренной кости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, большая часть пациенток были работоспособного возраста, в менопаузальном периоде, с умеренной степенью активности и II классом нарушения функции суставов. Из осложнений чаще всего определялся ОП (практически у половины пациенток).

Все пациентки получали медикаментозную терапию по поводу РА. 95 пациенток (93,1%) получали базисную терапию: 57 – метотрексат, 9 – лефлуномид, 8 – сульфасалазин, 21 – гидроксихлорохин, 4 – генно-инженерную биологическую терапию (2 получали ритуксимаб, 2 –

инфликсимаб). 84 пациентки (82,3%) получали ГК в анамнезе, 67 из них – более 3 мес. (здесь и далее в дозе ≥ 5 мг в пересчете на преднизолон в сутки). 77 пациенток периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

Из сопутствующих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь – 24 пациентки, ишемическая болезнь сердца – 12, бронхиальная астма – 6, хроническая обструктивная болезнь легких – 2, желчекаменная болезнь – 9, жировой гепатоз – 4, мочекаменная болезнь – 3, хроническая болезнь почек С3а – 20, С3b – 6, заболевания щитовидной железы – 37, из которых у 29 пациенток был эутиреоидный узловой зоб, у 4 – диффузное увеличение размеров щитовидной железы, у 3 – хронический тиреоидит.

● **Таблица 2.** Отношение шансов наличия остеопороза в зависимости от клинко-иммунологических показателей пациенток с ревматоидным артритом

● **Table 2.** Odds ratio of osteoporosis according to clinical and immunological parameters of patients with rheumatoid arthritis

Показатель	Наличие ОП (n = 49)	Отсутствие ОП (n = 35)	ОШ (95% ДИ)	p	корОШ (95% ДИ)	p
Возраст, Ме (Q1–Q3), лет	58,5 (51,7–65,9)	49,9 (44,7–58,3)	1,07 (1,02–1,12)	0,004	1,08 (1,01–1,16)	0,033
ИМТ, Ме (Q1–Q3), кг/м ²	27,0 (22,7–30,8)	30,5 (25,7–32,9)	1,10 (1,01–1,20)	0,027	0,91 (0,80–1,02)	0,116
Кумулятивная доза ГК, Ме (Q1–Q3), г	7,60 (5,50–16,2)	5,40 (0,60–8,74)	1,09 (1,02–1,17)	0,011	1,01 (0,92–1,11)	0,842
Ежедневная доза ГК на момент исследования, Ме (Q1–Q3), мг	8,0 (4,0–8,0)	8,0 (4,0–10,0)	0,98 (0,90–1,08)	0,705	0,95 (0,81–1,12)	0,543
Прием ГК более 3 мес., n (%)	45 (91,8%)	20 (57,1%)	12,3 (4,12–36,5)	< 0,0001	12,1 (1,44–102,3)	0,022
Сывороточный уровень ФА, Ме (Q1–Q3), мкг/мл	660,3 (603,2–839,2)	769,3 (733,3–843,4)	1,05 (1,01–1,09)	0,020	1,08 (1,01–1,15)	0,031
Наличие РФ, n (%)	41 (83,7%)	28 (80%)	1,25 (0,39–3,91)	0,697	2,42 (0,36–16,3)	0,363
Наличие АЦЦП, n (%)	40 (81,6%)	23 (65,7%)	2,61 (0,91–7,43)	0,068	3,18 (0,63–16,1)	0,162
DAS28 _{CRP} , Ме (Q1–Q3), баллы	3,34 (2,66–4,27)	3,83 (3,61–4,41)	0,73 (0,48–1,10)	0,123	0,62 (0,27–1,42)	0,258
Длительность РА, Ме (Q1–Q3), лет	10,0 (4,0–16,0)	7,0 (2,0–18,0)	1,02 (0,97–1,08)	0,347	0,97 (0,89–1,06)	0,500
Рентгеновая стадия по Штейнберку, n (%): – I, – II, – III, – IV	5 (10,2%) 17 (34,7%) 21 (42,9%) 6 (12,2%)	3 (8,6%) 12 (34,3%) 17 (48,6%) 3 (8,6%)	1 (0,58–1,73)	1	5,47 (0,07–426,5) 1,10 (0,04–28,6) 0,41 (0,02–8,85)	0,445 0,952 0,568
Функциональный класс, n (%): – I, – II, – III, – IV	8 (16,3%) 27 (55,1%) 9 (18,4%) 1 (2,0%)	10 (28,6%) 19 (54,3%) 4 (11,4%) 2 (5,7%)	1,27 (0,67–2,37)	0,456	4,10 (0,02–834,8) 7,37 (0,06–940,0) 13,5 (0,10–1751,9)	0,603 0,419 0,295
25(ОН)D, нг/мл	18,3 ± 7,11 (16,3–20,4)	20,7 ± 6,79 (18,4–23,0)	0,95 (0,89–1,02)	0,132	0,95 (0,85–1,06)	0,362
CTX-I, Ме (Q1–Q3), нг/мл	0,51 (0,39–0,78)	0,71 (0,48–0,93)	0,50 (0,17–1,43)	0,191	0,22 (0,03–1,71)	0,148
P1NP, Ме (Q1–Q3), нг/мл	55,4 (45,0–67,4)	46,2 (41,6–61,9)	1,00 (0,99–1,02)	0,588	1,01 (0,98–1,03)	0,641

Примечание. 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол; АЦЦП – антитела к циклическим цитрулинированным пептидам; ГК – глюкокортикоиды; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; корОШ – скорректированное отношение шансов; ОП – остеопороз; ОШ – отношение шансов; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; ФА – фетuin-A; CTX-I – С-терминальный телопептид коллагена I типа; DAS 28 – счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов; p – уровень достоверности; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа.

Частота ОП среди пациенток, принимавших ГК более 3 мес., была существенно выше, составляя 90% ($n = 45$), по сравнению с пациентками без данного фактора риска – 10% ($n = 5$) (точный критерий Фишера, $p = 0,0002$).

Для определения роли приема ГК и сывороточного уровня ФА в развитии ОП нами был проведен анализ множественной логистической регрессии с определением отношения шансов. Данные представлены в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2*, возраст $\geq 58,5$ лет ($1 : 1,07$), индекс массы тела (ИМТ) ≤ 27 кг/м² ($1 : 1,1$), кумулятивная доза ГК $\geq 7,6$ г ($1 : 1,09$), сывороточный уровень ФА ≤ 660 мкг/мл ($1 : 1,05$) и длительность приема ГК > 3 мес. ($1 : 12,3$) являются факторами, повышающими шанс выявления у пациента ОП. Близко к статистически значимому для наличия ОП является позитивность по антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) (в 2,6 раза). После коррекции ОШ по сопутствующим факторам состояниями, повышающими вероятность наличия ОП, остались: более старший возраст ($1 : 1,08$), меньший сывороточный уровень ФА ($1 : 1,08$) и длительность приема ГК более 3 мес. ($1 : 12,1$). Таким образом, данные факторы являются независимыми состояниями, ассоциированными с наличием ОП, и должны учитываться врачом при ведении пациентов с РА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез снижения МПКТ и развития ОП при РА имеет сложный механизм с большим количеством переменных, которые обладают как синергизмом, так и антагонизмом в данном процессе. Кроме того, наличие неспецифических факторов развития ОП (включая пол, возраст, ИМТ, физическую активность и др.) [22] также обуславливает как высокую скорость развития, так и сложность диагностики и терапии данного состояния. Клинический интерес представляют данные о большей роли именно длительного приема ГК [23]. Несмотря на короткий период полувыведения преднизолона (от 2 до 4 ч), регулярный прием препарата приводит к накоплению побочных эффектов, в частности изменению метаболизма костной ткани [24]. Имеются данные, что использование пульс-терапии ГК приводит к меньшей частоте побочных эффектов при сопоставимой кумулятивной дозе препаратов [25]. Стимуляция остеокластогенеза, угнетение антиостеокластогенных и остеомоделирующих механизмов являются доказанными осложнениями терапии ГК, однако в реальной клинической практике настороженность врачей к будущей потере МПКТ

со значительным повышением риска развития ОП и остеопоротических переломов при назначении данных препаратов крайне мала по причине высокой эффективности, быстрого наступления эффекта и удовлетворенности пациентов терапией [26]. Несмотря на положительный клинический эффект, врач обязан информировать пациентов о возможных рисках терапии данной группой препаратов и обговаривать необходимость последующей отмены или достижения минимально эффективной дозы, что указано в российских и международных клинических рекомендациях [27, 28].

Следует отметить, что, по данным нашей работы, уровни СТХ-1 и P1NP не ассоциированы с наличием ОП, и их определение не рекомендуется для диагностики данного состояния. Однако динамический контроль этих показателей, по данным литературы, может использоваться для своевременной коррекции и большей персонализации проводимой терапии.

В нашем исследовании было установлено, что наличие сниженного уровня ФА чаще наблюдается у пациенток с ОП, что может использоваться как дополнительный фактор диагностики данного состояния. Будучи патогенетически связанным с костным обменом, снижение уровня ФА может приводить к снижению числа остеоцитов, что препятствует формированию костной стромы [29]. Более того, ФА участвует в кальцинировании коллагеновых волокон, так как способствует проникновению в них ионов кальция [30]. Однако в условиях системного воспаления, наблюдаемого, в частности, при РА, ожидается наличие пониженного сывороточного уровня ФА, что приводит к нарушению костного обмена. В настоящий момент имеются различные теории о взаимосвязи ФА и воспалительных заболеваний [31], поэтому его дальнейшее изучение может способствовать совершенствованию методов как диагностики, так и терапии воспалительных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты старшего возраста (58,5 лет и старше) с длительностью приема ГК более 3 мес. и снижением сывороточного уровня ФА (660 мкг/мл и меньше) имеют повышенный шанс развития ОП. Эти показатели являются самостоятельными факторами наличия данного состояния и должны учитываться при определении тактики ведения пациенток.



Поступила / Received 19.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2021
Принята в печать / Accepted 20.09.2021

Список литературы

- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8).
- Hafez E.A., Mansour H.E., Hamza S.H., Moftah S.G., Younes T.B., Ismail M.A. Bone mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2011;4:87–94. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S7773>.
- Fardellone P., Salawati E., Le Monnier L., Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3361. <https://doi.org/10.3390/jcm9103361>.
- Adami G., Saag K.G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):34. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7>.
- Heinlen L., Humphrey M.B. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2801–2812. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4170-5>.
- Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Guo G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05360-w>.

7. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949;8(2):97–104. <https://doi.org/10.1136/ard.8.2.97>.
8. Bollet A.J., Black R., Bunim J.J. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc.* 1955;158(6):459–63. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960060017005>.
9. Whittier X., Saag K.G. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):177–189. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.005>.
10. Adler R.A., Hochberg M.C. Glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(6):481–484. <https://doi.org/10.1007/BF03346716>.
11. Blavnsfeldt A.G., de Thurah A., Thomsen M. D, Tarp S., Langdahl B., Hauge E.M. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone.* 2018;114:172–180. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.06.008>.
12. Chotiyarnwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):437–447. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>.
13. Von Scheven E., Corbin K.J., Stagi S., Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):289–299. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0228-x>.
14. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521–1537. <https://doi.org/10.1002/art.40137>.
15. Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Папичев Е.В. Взаимосвязь между иммунологическими и традиционными маркерами воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. *Вятский медицинский вестник.* 2018;60(4):4–7. Режим доступа: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/30/no4_60_2018.
16. Binkert C., Demetriou M., Sukhu B., Szweras M., Tenenbaum H.C., Dennis J.W. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem.* 1999;274(40):28514–28520. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28514>.
17. Heiss A., DuChesne A., Denecke B., Grötzing J., Yamamoto K., Renné T., Jahnén-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13333–13341. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200>.
18. Dasgupta S., Bhattacharya S., Biswas A., Majumdar S.S., Mukhopadhyay S., Ray S., Bhattacharya S. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J.* 2010;429(3):451–462. <https://doi.org/10.1042/BJ20100330>.
19. Herrmann M., Kinkeldey A., Jahnén-Dechent W. Fetuin-A function in systemic mineral metabolism. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22(8):197–201. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.07.020>.
20. Özkan E., Özkan H., Bilgiç S., Odabaşı E., Can N., Akgül E.Ö. et al. Serum fetuin-A levels in postmenopausal women with osteoporosis. *Türk J Med Sci.* 2014;44(6):985–988. <https://doi.org/10.3906/sag-1308-28>.
21. Sari A., Uslu T. The relationship between fetuin-A and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Türk J Med Sci.* 2013;28(3):195–201. <https://doi.org/10.5606/tjr.2013.2468>.
22. Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(5):13–17. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1286>.
23. Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А., Раскина Т.А., Королева М.А., Мурадянц А.А. и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):154–158. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/781>.
24. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., Meese H., Foster C.S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457–465. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>.
25. Van de Vlekkert J., Hoogendijk J.E., de Haan R.J., Algra A., van der Tweel I., van der Pol W.L. et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(6):382–389. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.03.011>.
26. De Wit M.P., Smolen J.S., Gossec L., van der Heijde D.M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):891–895. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.146662>.
27. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Bykerk V., Dougados M., Emery P. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>.
28. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):557–571. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2302>.
29. Bourebaba L., Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med.* 2019;8(12):2033. <https://doi.org/10.3390/jcm8122033>.
30. Price P.A., Toroian D., Lim J.E. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin. *J Biol Chem.* 2009;284(25):17092–17101. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.007013>.
31. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):625–633. <https://doi.org/10.2174/156652412800620039>.

References

1. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–2038. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8).
2. Hafez E.A., Mansour H.E., Hamza S.H., Mofthah S.G., Younes T.B., Ismail M.A. Bone mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:87–94. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S7773>.
3. Fardellone P., Salawati E., Le Monnier L., Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med.* 2020;9(10):3361. <https://doi.org/10.3390/jcm9103361>.
4. Adami G., Saag K.G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(7):34. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7>.
5. Heinlen L., Humphrey M.B. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2801–2812. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4170-5>.
6. Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Guo G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05360-w>.
7. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949;8(2):97–104. <https://doi.org/10.1136/ard.8.2.97>.
8. Bollet A.J., Black R., Bunim J.J. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc.* 1955;158(6):459–63. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960060017005>.
9. Whittier X., Saag K.G. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):177–189. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.005>.
10. Adler R.A., Hochberg M.C. Glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(6):481–484. <https://doi.org/10.1007/BF03346716>.
11. Blavnsfeldt A.G., de Thurah A., Thomsen M. D, Tarp S., Langdahl B., Hauge E.M. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone.* 2018;114:172–180. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.06.008>.
12. Chotiyarnwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):437–447. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>.
13. Von Scheven E., Corbin K.J., Stagi S., Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):289–299. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0228-x>.
14. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521–1537. <https://doi.org/10.1002/art.40137>.
15. Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Papichev E.V. The relationship between immunological and traditional markers of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin.* 2018;60(4):4–7. (In Russ.) Available at: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/30/no4_60_2018.
16. Binkert C., Demetriou M., Sukhu B., Szweras M., Tenenbaum H.C., Dennis J.W. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem.* 1999;274(40):28514–28520. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28514>.
17. Heiss A., DuChesne A., Denecke B., Grötzing J., Yamamoto K., Renné T., Jahnén-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13333–13341. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200>.
18. Dasgupta S., Bhattacharya S., Biswas A., Majumdar S.S., Mukhopadhyay S., Ray S., Bhattacharya S. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A

- expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J.* 2010;429(3):451–462. <https://doi.org/10.1042/BJ20100330>.
19. Herrmann M., Kinkeldey A., Jahnke-Dechent W. Fetuin-A function in systemic mineral metabolism. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22(8):197–201. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.07.020>.
 20. Özkan E., Özkan H., Bilgiç S., Odabaşı E., Can N., Akgül E.Ö. et al. Serum fetuin-A levels in postmenopausal women with osteoporosis. *Turk J Med Sci.* 2014;44(6):985–988. <https://doi.org/10.3906/sag-1308-28>.
 21. Sari A., Uslu T. The relationship between fetuin-A and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Turk J Med Sci.* 2013;28(3):195–201. <https://doi.org/10.5606/tjr.2013.2468>.
 22. Dydykina I.S., Alekseeva L.I. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(5):13–17. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1286>.
 23. Podvorotova M.M., Dydykina I.S., Taskina E.A., Raskina T.A., Koroleva M.A., Muradyants A.A. et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):154–158. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/781>.
 24. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., Meese H., Foster C.S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457–465. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>.
 25. Van de Vlekkert J., Hoogendijk J.E., de Haan R.J., Algra A., van der Tweel I., van der Pol W.L. et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(6):382–389. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.03.011>.
 26. De Wit M.P., Smolen J.S., Gossec L., van der Heijde D.M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):891–895. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.146662>.
 27. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Bykerk V., Dougados M., Emery P. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>.
 28. Nasonov E.L. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):557–571. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2302>.
 29. Bourebaba L., Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med.* 2019;8(12):2033. <https://doi.org/10.3390/jcm8122033>.
 30. Price P.A., Toroian D., Lim J.E. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin. *J Biol Chem.* 2009;284(25):17092–17101. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.007013>.
 31. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):625–633. <https://doi.org/10.2174/156652412800620039>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.

Написание текста – Папичев Е.В.

Сбор и обработка материала – Папичев Е.В.

Анализ материала – Папичев Е.В., Полякова Ю.В.

Статистическая обработка – Ахвердян Ю.Р.

Редактирование – Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е.

Contribution of authors:

Study concept and design – Eugene V. Papichev, Boris V. Zavadovskii, Yuriy R. Akhverdyan, Yuliya V. Polyakova

Text development – Eugene V. Papichev

Collection and processing of material – Eugene V. Papichev

Material analysis – Eugene V. Papichev, Yuliya V. Polyakova

Statistical processing – Yuriy R. Akhverdyan

Editing – Boris V. Zavadovskii, Larissa E. Sivordova

Информация об авторах:

Папичев Евгений Васильевич, младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; E_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; doctor_2001@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; jpolyakova@yandex.ru

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; seeword@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Eugene V. Papichev, Junior Researcher, Laboratory of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; E_papichev@mail.ru

Yuriy R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; jpolyakova@yandex.ru

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; seeword@mail.ru

Boris V. Zavadovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru

Противовоспалительные препараты и иммуногенность вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями

Б.С. Белов✉, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Н.В. Муравьева, <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>, muravjeva@mail.ru

М.М. Баранова, <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>, baranovamarina103@gmail.com

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

Резюме

Проблема коморбидных инфекций в ревматологии представляется весьма актуальной в связи с активным внедрением в клиническую практику инновационных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), т. н. таргетных БПВП (тБПВП), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения указанных препаратов с нарастающим риском развития коморбидных инфекций различной природы и локализации. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. В то же время ряд антиревматических препаратов может оказывать определенное негативное влияние на иммуногенность некоторых вакцин, что может повлечь за собой снижение профилактической эффективности последних. В настоящем обзоре представлены новые данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность вакцин против гриппа, пневмококковой и герпес-вирусной инфекций, вирусного гепатита В, желтой лихорадки и COVID-19, применяемых у ревматологических больных. Показано, что анти-В-клеточный препарат ритуксимаб оказывает значимое негативное влияние на иммуногенность вакцин, которое нарастает при сокращении сроков между иммунизацией и применением препарата. Метотрексат также отрицательно влияет на иммуногенность большинства вакцин, но в меньшей степени. Абатацепт, вероятно, снижает иммуногенность вакцин, хотя исследования выполнялись при отсутствии адекватных контрольных групп. Ингибиторы фактора некроза опухоли- α и тБПВП (ингибиторы янус-киназ) снижают абсолютные значения концентраций антител для многих вакцин, но, по-видимому, не оказывают значимого влияния на частоту пациентов, достигших серопротекции. Ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-12/ИЛ-23 и ИЛ-17 практически не влияют на иммуногенность вакцин. Накапливаемые данные о влиянии вышеуказанных препаратов на иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2, вероятно, схожи с таковыми, полученными в исследованиях по вакцинопрофилактике других инфекций у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Необходимы дальнейшие клинические исследования с целью оценки влияния иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ и отработки методик для его оптимизации.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, коморбидные инфекции, вакцинация, COVID-19, клинические рекомендации

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М. Противовоспалительные препараты и иммуногенность вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2021;(19):177–187. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-177-187>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-inflammatory drugs and immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases

Boris S. Belov✉, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Natalia V. Muravyeva, <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>, muravjeva@mail.ru

Marina M. Baranova, <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>, baranovamarina103@gmail.com

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

Abstract

The problem of comorbid infections in rheumatology seems to be very relevant in connection with the active introduction into clinical practice of innovative disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), the so-called targeted DMARDs (tDMARDs), as well as genetically engineered biological drugs (biologics), the action of which is directed at specific links in the pathogenesis of immuno-inflammatory rheumatic diseases. With the accumulation of global clinical experience, the association of the use of these drugs with an increasing risk of developing comorbid infections of various nature and localization has become clearly traced. The real way out of this situation seems to be the creation, improvement and introduction into clinical practice of various vaccines. At the same time, a number of anti-rheumatic drugs may have a certain negative effect on the immunogenicity of some vaccines, which may lead to a decrease in the preventive effectiveness of the latter. This review presents the latest data on the effect of

various anti-rheumatic drugs on the immunogenicity of vaccines against influenza, pneumococcal and herpes virus infections, viral hepatitis B, yellow fever and COVID-19 used in rheumatological patients. It has been shown that the anti-B-cell drug rituximab has a significant negative effect on the immunogenicity of vaccines, which increases with a shortening of the time between immunization and the use of the drug. Methotrexate also negatively affects the immunogenicity of most vaccines, but to a lesser extent. Abatacept probably reduces the immunogenicity of vaccines, although studies were performed in the absence of adequate control groups. Tumor necrosis factor inhibitors- α and tDMARDs (janus kinase inhibitors) reduce the absolute values of antibody concentrations for many vaccines, but apparently do not have a significant effect on the frequency of patients who have achieved seroprotection. Inhibitors of interleukin (IL) -6, IL-12 / IL-23 and IL-17 practically do not affect the immunogenicity of vaccines. The accumulated data on the effect of the above drugs on the immunogenicity of the vaccine against SARS-CoV-2, apparently, are similar to those obtained in studies on vaccination against other infections in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases. Further clinical studies are needed to assess the effect of immunosuppressive therapy on the vaccine response and to develop methods for its optimization.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases, comorbid infections, vaccination, COVID-19, clinical recommendations

For citation: Belov B.S., Muravyeva N.V., Baranova M.M. Anti-inflammatory drugs and immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):177–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-177-187>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В наступившем XIX в. инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. По данным ВОЗ, 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. С учетом роли инфекций в неинфекционной клинике этот показатель достигает 35%. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются новые аспекты данной проблемы, требующие изменения подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Изложенное практически полностью относится к ревматологии, где в последнее время увеличилась значимость коморбидных инфекций (КИ), особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Данная проблема представляется весьма актуальной в связи с активным внедрением в клиническую практику инновационных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), т.н. таргетных БПВП (тБПВП), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза ИВРЗ. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения указанных препаратов с нарастающим риском развития КИ различной природы и локализации. В частности, проведенный итальянскими авторами анализ крупной административной базы данных, включавшей 5 596 больных воспалительными заболеваниями суставов и псориазом (ПсО), показал значимую ($p = 0,0047$) взаимосвязь нарастания частоты серьезных инфекций (т.е. требовавших госпитализации) и применения ГИБП [1].

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. В то же время ряд антиревматических препаратов может оказывать определенное негативное влияние

на иммуногенность некоторых вакцин, что может повлечь за собой снижение профилактической эффективности последних.

Хорошо известно, что иммуногенность вакцины обычно определяется в качестве суррогата ее клинической эффективности. Однако интерпретация и сопоставление результатов исследований иммуногенности вакцин осложняются несколькими факторами. Во-первых, арсенал терапии БПВП/ГИБП быстро пополняется за счет как новых классов лекарств, так и отдельных препаратов, у которых могут быть небольшие, но важные различия (например, различия в мишенях для ингибиторов янускиназы (и-JAK)). Во-вторых, происходит нарастание числа новых (против SARS-CoV-2) и модернизация уже имеющихся вакцин, в частности против гриппа и пневмококковой инфекции. В-третьих, изучаемые параметры (определение понятия «поствакцинальный ответ», время и способ измерения данного ответа), а также дизайн исследования (контрольные группы, сопутствующая терапия метотрексатом (МТ) или низкими дозами глюкокортикоидов (ГК)) не всегда сопоставимы (нередко – противоречивы) в разных исследованиях, что затрудняет анализ истинного влияния препарата на иммуногенность или эффективность вакцины.

В настоящем обзоре будут рассмотрены последние данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность вакцин, применяемых у ревматологических больных, а также обобщены основные положения рекомендаций по вакцинации указанной категории пациентов.

ГРИПП

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у больных с различными ИВРЗ, в т.ч. получающих терапию БПВП и ГИБП. Так, иммунизация 3-валентной вакциной против сезонного гриппа у больных с ИВРЗ привела к снижению частоты данной инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальных исходов [2, 3]. Сообщение шведских

авторов посвящено влиянию различных схем лечения на иммунный ответ после применения вакцины против пандемического гриппа у 291 больного ревматоидным артритом (РА) и спондилоартритами (СпА). В зависимости от проводимой терапии показатели позитивного постиммунизационного ответа были следующими: РА + МТ – 42%; РА + ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) – 53%; РА + иФНО- α + МТ – 43%; РА + абатацепт (АБЦ) – 20%; РА + ритуксимаб (РТМ) – 10%; РА + тоцилизумаб (ТЦЗ) – 50%; СпА + иФНО- α – 76%; СпА + иФНО- α + МТ – 47%; СпА + нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 59%. У больных, получавших РТМ, наблюдали значимо более низкий ($p < 0,001$) иммунный ответ по сравнению с другими исследуемыми группами. Возраст старше 60 лет был значимым прогностическим фактором сниженного постиммунизационного ответа ($p < 0,001$). Протективные уровни антител поддерживались в среднем в течение 22 мес. после вакцинации, кроме пациентов, получавших РТМ [4].

В *таблице* представлены сводные данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность основных вакцин, применяемых при ИВРЗ.

Как видно из *таблицы*, РТМ и МТ снижают иммуногенность вакцины против гриппа. Однако показатели поствакцинального ответа могут быть улучшены путем оптимального выбора времени введения препарата и вакцины. Так, введение гриппозной вакцины через 6–10 мес. после инфузии РТМ дало лучшие результаты в отношении достижения уровня серопротекции по сравнению с 4–8-недельным интервалом [12]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включавшем 316 пациентов с РА, изучали влияние 2-недельной паузы в приеме МТ на иммуногенность гриппозной вакцины по сравнению с непрерывным приемом препарата. Среди больных, прерывавших лечение

МТ, выявлены более высокие показатели удовлетворительного ответа на вакцину (75,5 и 54,5% соответственно, $p < 0,001$). Однако при исходной терапии более низкими дозами МТ ($\leq 7,5$ мг/нед) прерывание лечения не привело к значимому улучшению поствакцинального ответа [42]. Апостериорный анализ показал, что МТ снижает ответ на вакцину только у пациентов с высокими уровнями фактора активации В-клеток (BAFF). Данное обстоятельство ставит вопрос о целесообразности распространения полученных данных на всех пациентов или только на подгруппу с повышенным BAFF, который, как правило, в исследованиях не оценивается [43]. Кроме того, комитет экспертов EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology) не считает нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации [44].

АБЦ, вероятно, снижает иммуногенность противогриппозной вакцины, хотя данные малочисленны. В работах швейцарских и бразильских исследователей, посвященных изучению вакцины против пандемического гриппа А/Н1N1 2009 при ИВРЗ показано, что у больных, применявших АБЦ, имел место значимо меньший уровень сероконверсии по сравнению с контролем ($p = 0,045$ и $p = 0,001$ соответственно [13, 45]. С другой стороны, в исследовании R. Alten et al. 2016 г. применение вакцины против сезонного гриппа у больных РА, получавших АБЦ, позволило достигнуть протективных уровней антител в 81,2% случаев [15], что значимо не отличалось от показателей в популяции (89–97%) для каждого штамма вируса гриппа.

Несмотря на то что титры антител после вакцинации снижались при лечении иФНО- α и и-JAK, доля больных, достигших серопротекции, была аналогична таковой среди лиц, не получавших эти препараты. Ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-12/ИЛ-23 и ИЛ-17, по-видимому, не влияют на вакцину против гриппа.

● **Таблица.** Влияние базисных противовоспалительных препаратов / генно-инженерных биологических препаратов на иммуногенность вакцин

● **Table.** Effect of disease modifying anti-rheumatic drugs/biological disease modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity

Препараты	Грипп	Пневмококковая инфекция	Опоясывающий герпес	Гепатит В	Вирус папилломы человека	SARS-CoV-2 (мРНК)
МТ	↓ [5, 6]	↓ [22]	ОК (ZVL) [28]		ОК [32–34]	↓ [35, 36–38]
иФНО- α	ОК [5, 7, 8]	ОК [5]	ОК (ZVL) [29]	↓ [30, 31]	ОК [32, 33]	ОК [36, 37, 39]
РТМ	↓↓ [5–14]	↓↓ [5, 8, 23–25]				↓↓ [35, 36, 40, 41]
АБЦ	↓ [13, 15]	↓ [23, 24]				↓ [36]
и-JAK	ОК [16]	↓ [16]				↓ [35, 36]
Ингибитор ИЛ-6R	ОК [17]	ОК [17]				ОК [38]
Ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23	ОК [18]	ОК [26]		↓ [31]		ОК [35]
Ингибитор ИЛ-17	ОК [19–21]	ОК [27]				ОК [36]

Примечания: ОК – отсутствие значимого воздействия на иммуногенность вакцины (может включать снижение абсолютных титров после вакцинации, если уровни защитных титров не изменились); ↓ – снижение иммуногенности вакцины; ↓↓ – значительное снижение иммуногенности вакцины. Для ОК, ↓ и ↓↓, если контрольная группа недоступна, данные сравниваются с ожидаемыми ответами на вакцину в общей популяции. Пустые ячейки указывают на отсутствие данных. ИЛ – интерлейкин; п/к – подкожно; ZVL – живая вакцина против опоясывающего лишая.

V. Furer et al. в 2020 г. оценивали иммуногенность трехвалентной гриппозной вакцины у 32 больных псориазическим артритом (ПсА), получавших лечение секукинумабом, и у 17 лиц здорового контроля. Через 4–6 нед. уровни серопротекции были высокими и одинаковыми среди пациентов и контрольной группы (для антигена H1N1 – 81 и 93% соответственно, H3N2 – 90 и 100% соответственно, В – 100% в обеих группах) [20].

В открытое проспективное сравнительное исследование, проведенное на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, были включены 93 пациента с различными РЗ (РА, анкилозирующий спондилит (АС), системная склеродермия (ССД)). Из них 54 больных получали МТ, 12 – иФНО- α + МТ, 2 – АБЦ. Доля ответов на вакцину составляла 70% в группе пациентов с РЗ и 75% – в контрольной группе (40 здоровых лиц). Обращает на себя внимание тот факт, что достоверных различий в уровне поствакцинального ответа ни на одном из этапов контроля (1, 3 и 6 мес. после вакцинации) не обнаружено [46].

Применение ГК в низких дозах совместно с БПВП/ГИБП не ведет к значимому снижению постиммунизационного ответа на гриппозную вакцину. Показано отсутствие негативного влияния комбинации «инфликсимаб + ГК» (5–10 мг/сут) на поствакцинальный ответ у больных воспалительными заболеваниями суставов [47]. В ходе многовариантного регрессионного анализа не выявлено значимого ухудшения ответа на гриппозную вакцину у больных РА, применявших ГК (в среднем 8 мг/сут) вместе с инфликсимабом и этанерцептом [48].

В настоящее время высокодозные гриппозные вакцины разрешены к применению только у лиц старше 65 лет [49]. Однако представляет несомненный интерес использование таких вакцин при ИВРЗ, тем более что первые результаты свидетельствуют об их высокой эффективности. В частности, рандомизированное исследование, включавшее 279 пациентов с РА, находившихся на различной терапии, показало, что в группе получавшей вакцину против гриппа в высоких дозах имела место более высокая вероятность сероконверсии (относительный риск (ОР): 2,99, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,46–6,11). Данный эффект был аналогичным у пациентов, принимавших как синтетические БПВП (сБПВП), так и ГИБП [50].

ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Для защиты от данной инфекции обычно применяют две пневмококковые вакцины: 13-валентную конъюгированную (ПКВ-13) и 23-валентную полисахаридную (ППВ-23). ПКВ-13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, конъюгированные с дифтерийным белком и рассматривается как более иммуногенная по сравнению с ППВ-23. Иммуногенность обеих вакцин обычно определяется по постиммунизационным титрам антител против серотипов, имеющих в каждой вакцине. Однако показатель титра, произвольно выбранный в качестве «защитного», может быть различным, поскольку уровень серопротекции для большинства

пневмококковых заболеваний точно не установлен [22]. Поэтому в настоящее время в большинстве исследований иммунный ответ на вакцину расценивается как достаточный, если уровни пневмококковых антител после иммунизации как минимум в два раза превышают исходные.

По данным метаанализа, у пациентов ИВРЗ, получавших различные иммуносупрессивные препараты (МТ, иФНО- α , РТМ), иммунные ответы на ПКВ-13 и ППВ-23 были снижены по сравнению с контролем. При этом снижение поствакцинального ответа на ПКВ-13 было выражено в большей степени. Среди пациентов, получавших РТМ, ОР отсутствия сероконверсии (неспособности достигнуть двукратного увеличения концентрации антител после вакцинации) варьировал от 4,91 (95% ДИ: 2,32–10,40) до 13,06 (95% ДИ: 2,39–71,34) в зависимости от серотипа пневмококка. Несколько меньшим было влияние на иммунный ответ МТ, для которого указанные показатели ОР колебались от 2,0 (95% ДИ 1,06–3,77) до 5,41 (95% ДИ 2,09–13,98) в зависимости от пневмококкового серотипа. ИФНО- α действовали на поствакцинальный ответ в наименьшей степени, при этом максимальное значение ОР составляло 0,65 (95% ДИ 0,29–1,44) [22]. Известно, что иФНО- α более избирательно влияют на иммунную систему, уменьшая миграцию дендритных клеток, ингибируя активацию Т-клеток и уменьшая выживаемость клеток памяти [51]. Этим может быть объяснено менее выраженное влияние иФНО- α на поствакцинальный ответ по сравнению с другими БПВП.

Точная интерпретация данных исследований по влиянию АБЦ на постиммунизационный ответ осложняется сопутствующим назначением МТ и/или отсутствием контрольных групп. В неконтролируемом исследовании с участием вакцинированных ППВ-23- пациентов, получавших АБЦ подкожно (большинство из которых также принимали МТ), в 74% случаев был достигнут достаточный иммунологический ответ [45]. Однако другое исследование, включавшее 17 пациентов, получавших АБЦ внутривенно и вакцинированных ПКВ-7 (13 из которых одновременно получали МТ), выявило сниженную частоту достижения более чем двукратного увеличения поствакцинального титра пневмококковых антител по сравнению с пациентами, получавшими ТЦЗ, или контрольной группой [23]. Наконец, в исследовании P. Nived et al. 2020 г. бустерная стратегия (ПКВ-13, затем через ≥ 8 нед. ППВ-23), примененная у получавших АБЦ 23 пациентов (половина из которых принимала МТ), привела к улучшению поствакцинального ответа, который, однако, был ниже по сравнению со здоровым контролем [24].

и-JAK, по-видимому, оказывают умеренное влияние на частоту положительных ответов на пневмококковые вакцины. В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с РА, вакцинированных ППВ-23 после 4-недельного приема тофацитиниба, показана меньшая частота удовлетворительного ответа по сравнению с плацебо (45,1% против 68,4%), особенно при однократном применении МТ (31,6%). Временное прекращение приема тофацитиниба на 1 нед. до и после вакци-

нации несколько улучшило ответ на ППВ-23 по сравнению с больными, принимавшими препарат без перерыва, но различия были статистически не значимы (84,6% и 75,0%) [16]. В исследовании K. Winthrop et al. 2019 г. с участием 106 больных РА, получавших барицитиниб (89% из которых также принимали МТ) и вакцинированных ПКВ-13, доля ответивших на вакцину составляла 68% [52]. Этот результат был аналогичен таковому в другом исследовании, оценивающем ответы на ПКВ-13 у здоровых людей из контрольной группы и пациентов с РА, не принимающих БПВП [53].

Установлено, что ГК в низких дозах, принимаемые одновременно с другими БПВП/ГИБП, не влияют на уровень поствакцинальных пневмококковых антител [52, 54, 55], в то время как повышение дозы ГК может оказывать ингибирующий эффект. Среди пациентов с ИВРЗ, иммунизированных ППВ-23, 57% участников, не ответивших на вакцинацию, принимали преднизолон > 20 мг/д, в то время как среди «ответчиков» эта доля составила 22% ($p = 0,07$) [56]. В упомянутом выше исследовании по барицитинибу, в котором примерно 30% участников одновременно принимали ГК в низких дозах (в среднем 6,2 мг/сут), частота ответа на ПКВ-13 была сходной с таковой у пациентов, не получавших ГК (71 и 67% соответственно) [52]. Среди больных, принимавших МТ с инфликсимабом или без него, сопутствующие низкие дозы ГК (<10 мг/сут в пересчете на преднизолон) не оказывали неблагоприятного воздействия на вакцинальный ответ [55]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, терапия ГК в дозах 5–30 мг/сут (в пересчете на преднизолон) у больных СКВ не оказывала негативного влияния на показатели иммунного ответа в отношении ППВ-23. Более того, через год после вакцинации в 63,3% случаев сохранялось значимое повышение (в 2 раза и более) уровня антипневмококковых антител [57].

HERPES ZOSTER (HZ)

Существует две одобренные регулируемыми органами вакцины против HZ – рекомбинантная (RZV) (Shingrix) и живая (ZVL) (Zostavax).

112 пациентов с РА, получавших МТ, были вакцинированы ZVL, а затем через 2–3 нед. рандомизированы перед началом приема тофацитиниба или плацебо. Пациенты в обеих группах имели сходные ответы на вакцинацию. Кроме того, в данном исследовании примерно 40% пациентов, получавших плацебо, и 47% пациентов, получавших тофацитиниб, одновременно принимали ГК (средняя доза 7,1 и 5,9 мг/сут в пересчете на преднизолон соответственно). Применение ГК не оказывало значимого влияния на вакцинальный ответ [28].

В литературе отсутствуют данные об изучении указанных противогерпетических вакцин у больных ИВРЗ, получавших лечение РТМ. Однако среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих терапию анти-CD20-препаратами (отдельно или в комбинации с другими химиотерапевтическими

средствами), 4 дозы RZV вызывали значимый Т-клеточный ответ [58].

ВИРУС ГЕПАТИТА В (HBV)

Установлено, что ИФНО- α снижают иммуногенность вакцины против HBV [30, 31], хотя между отдельными препаратами наблюдались различия с более низкой частотой ответа для инфликсимаба и более высокой – для этанерцепта. У 25 пациентов под влиянием устекинумаба ответ на вакцину был умеренно снижен. Испытание высоких доз вакцины против HBV у пациентов, получавших ГИБП, привело к повышенному уровню ответа антител (титр анти-HBs более 10 МЕ/мл) по сравнению со стандартной вакцинальной дозой, однако различия не были статистически значимыми (61,1% и 49,3% соответственно, $p > 0,05$) [31].

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (ВПЧ)

Известно, что женщины с ИВРЗ, в первую очередь с СКВ, получающие иммуносупрессивную терапию, подвергаются повышенному риску ВПЧ и рака шейки матки. Показано, что МТ и ИФНО- α не влияют на частоту сероконверсии после вакцинации у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, ювенильным дерматомиозитом, воспалительными заболеваниями кишечника и СКВ [32, 59, 60]. У пациентов с СКВ, принимающих комбинированную терапию микофенолата мофетилем и ГК в низких дозах, наблюдается умеренно сниженная частота сероконверсии для HPV6 и HPV18, но не для других подтипов [59]. Другие виды БПВП/ГИБП у пациентов с ИВРЗ не оценивались.

ЖЕЛТАЯ ЛИХОРАДКА (ЖЛ)

Вакцина против ЖЛ (ВЖЛ) рекомендуется лицам, которые проживают или приезжают в эндемичные регионы [61, 62]. Имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и безопасности ВЖЛ у больных с ИВРЗ.

Так, первичная или вторичная вакцинация ВЖЛ индуцировала протективный серологический ответ у большинства (94%) больных РА, получавших инфликсимаб [63], и у 100% взрослых пациентов с различными ИВРЗ, находившихся на терапии ГК в дозе 5–20 мг/сут в пересчете на преднизолон в среднем в течение 10 мес. [64]. В исследовании, включавшем 15 больных с различными ИВРЗ (РА, ПсА, ССД и др.), получавших МТ, преднизолон, лефлуномид и этанерцепт, титры поствакцинальных протективных антител к вирусу ЖЛ были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц группы контроля [65]. Однако результаты одной из последних работ, включавших 122 больных РА, свидетельствуют о том, что сочетанная терапия БПВП и ГИБП приводила, по данным реакции нейтрализации бляшкообразования, к преждевременной ингибиции поствакцинального иммунного ответа (т.е. в период от 5 до 9 лет) и снижению содержания CD8+-эффекторных Т-клеток

памяти через 1–5 лет после применения ВЖЛ [66]. Полученные данные, вероятно, потребуют пересмотра подходов к бустерной вакцинации у больных с ИВРЗ.

COVID-19

В настоящем обзоре внимание будет сосредоточено на двух мРНК-вакцинах и двух аденовирусных векторных вакцинах, которые были наиболее широко изучены у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Первые данные в этой области в значительной степени согласуются с результатами исследований других вакцин. Показано, что РТМ, ГК, МТХ, АБЦ, микофенолата мофетил и и-ЈАК ухудшают ответ на вакцину против SARS-CoV-2 у многих пациентов [35–37, 40, 41, 67].

В крупнейшем на сегодняшний день обсервационном исследовании оценивали иммуногенность мРНК-вакцины BNT162b² (Pfizer/BioNTech) у 686 пациентов с ИВРЗ. По сравнению с контролем, где наблюдали 100%-ную сероконверсию (т.е. появление анти-спайк-IgG), показатели были значительно ниже у пациентов, получавших РТМ (39%, $p < 0,0001$), микофенолата мофетил (64%, $p < 0,0001$), АБЦ (71%, $p < 0,0001$), и-ЈАК (90%, $p = 0,02$), МТ (92%, $p = 0,02$) и ГК (средняя доза 6,7 мг/сут, 77%, $p < 0,0001$), в то время как другие препараты (лефлуномид, гидроксихлорохин, иФНО- α , ингибиторы IL-6 и IL-17) не оказали значимого влияния на сероконверсию. В ходе логистического регрессионного анализа идентифицировали терапию анти-CD20 (скорректированный OR 0,13, $p < 0,001$), ГК (скорректированный OR 0,48, $p = 0,02$), АБЦ (скорректированный OR 0,14, $p < 0,001$) и микофенолата мофетил (скорректированный OR 0,1, $p = 0,0013$) в качестве независимых предикторов плохого ответа на вакцину [36]. Другое проспективное исследование, включавшее 133 пациента с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, получавших различные методы лечения, и 53 испытуемых из группы контроля, вакцинированных мРНК-вакцинами, показало, что анти-В-клеточная терапия (РТМ, окрелизумаб) и ГК значимо снижают иммуногенность вакцины мРНК (показатели сероконверсии 60 и 65% соответственно) [35]. Факторы риска плохого гуморального ответа на РТМ включают более короткую продолжительность между введением препарата и вакциной, а также отсутствие восстановления В-клеток [40].

МТ, по-видимому, снижает гуморальный и клеточный компоненты иммунного ответа на вакцину против SARS-CoV-2. В многоцентровом обсервационном исследовании V. Furer et al. 2021 г. частота сероконверсии среди больных, получавших МТ в монотерапии и в сочетании с другими препаратами, была значимо снижена по сравнению с контролем (92, 84 и 100% соответственно, $p < 0,025$) [36]. В двух когортах больных с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями (преимущественно РА и ПсО/ПсА) из Нью-Йорка и Эрлангена адекватные титры антител (т.е. содержание сывороточных IgG к спайковому белку $> 5\,000$ единиц) имели 72% пациентов, получавших МТ. Среди пациентов с ИВРЗ, не получавших МТ, и лиц

здорового контроля указанные параметры составили 92,3 и 96,1% соответственно ($p = 0,023$). Пациенты, принимавшие МТ, также имели сниженный ответ со стороны активированных CD8⁺-Т-клеток, но сохраняли ответ CD4⁺-Т-клеток. Авторы делают вывод о том, что пациентам, принимающим МТ, могут потребоваться альтернативные стратегии вакцинации, такие как дополнительные дозы вакцины, изменение дозы или даже временное прекращение приема этого препарата [37].

иФНО- α также снижают титры антител после вакцинации против SARS-CoV-2, но не оказывают значимого влияния на показатели сероконверсии, хотя пороговые значения антител для серопротекции не определены. Среди 865 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших инфликсимаб, после однократной дозы вакцины мРНК BNT162b² или аденовирусной вакцины ChAdOx1 nCoV-19 наблюдались более низкие концентрации антител и показатели сероконверсии по сравнению с таковыми на ведолизумабе. Однако у 27 пациентов, которые были обследованы после введения второй дозы вакцины мРНК, различий в частоте сероконверсии не было (85% и 86%, $p = 0,68$) [39]. Аналогичным образом в уже упоминавшемся исследовании показатели сероконверсии у пациентов, полностью вакцинированных мРНК-вакциной BNT162b² и получавших иФНО- α как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, не отличались от контроля. Однако в группе пациентов, получавших терапию по схеме иФНО- α + МТ, частота сероконверсии значимо снижалась по сравнению с контрольной группой (93 и 100% соответственно, $p = 0,04$) [36].

и-ЈАК снижают титры антител и оказывают умеренное влияние на сероконверсию, хотя клиническое значение этих наблюдений неизвестно, а данных пока недостаточно. Применение и-ЈАК в монотерапии и в сочетании с МТ вело к значимому снижению сероконверсии у больных ИВРЗ по сравнению с контролем (90, 92 и 100% соответственно, $p = 0,03$) [36].

ДЕЙСТВУЮЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ ПРИ ИВРЗ

В соответствии с рекомендациями EULAR [44], вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции настоятельно рекомендуется большинству больных ИВРЗ. Несмотря на то что временная отмена МТ, по-видимому, повышала иммуногенность сезонной гриппозной вакцины [42], комитет экспертов не считает нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации.

По мнению экспертов EULAR, «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость» [44].

Как указывалось выше, анти-В-клеточные препараты (РТМ, окрелизумаб) обладают выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Поэтому больным ИВРЗ, которым планируется

данная терапия, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес. после очередного введения анти-В-клеточного препарата, но не менее чем за 4 нед. до следующего курса. В случаях когда соблюдение этих условий невыполнимо, вакцинацию можно назначить на фоне анти-В-клеточной терапии, принимая во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

С учетом высокого риска НЗ-инфекции у больных ИВРЗ, в первую очередь СКВ, дермато- и полимиозитом, у этих пациентов может рассматриваться применение живой вакцины против НЗ-инфекции. При этом рекомендуется 2–4-недельный интервал между вакцинацией и инициацией тБПВП или ГИБП. Если пациент уже получает указанную терапию либо ГК в суточной дозе, превышающей 20 мг, то назначение ZVL противопоказано.

Несмотря на отсутствие доказательств, недавно увидевшее свет руководство Национального фонда по псориазу позиционирует RZV в качестве предпочтительной вакцины и рекомендует использовать ее для всех пациентов с ПсА в возрасте > 50 лет и для пациентов в возрасте < 50 лет, получающих (при наличии показаний) терапию БПВП или ГИБП [68].

Данные, которые касаются вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ, крайне малочисленны как в мире, так и в России. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создает трудно преодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира [69, 70]. Кроме того, вакцины на основе информационной РНК (иРНК), которые широко применяются во многих странах мира, не зарегистрированы в России, где представлены вакцины с другими механизмами действия: комбинированная векторная – «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»), пептидная – «ЭпиВакКорона» (ГНЦ ВБ «Вектор»), цельновирионная – «КовиВак» (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова).

В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [71], у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, целесообразно придерживаться следующих принципов в отношении терапевтической тактики:

- МТ: отменить препарат на 1 нед. после каждой процедуры вакцинации;
- тБПВП (и-ЯК), микофенолата мофетил, циклофосфамид: пропустить применение препарата в течение 1 нед. после каждой дозы вакцины;
- АБЦ для подкожного введения: пропустить применение препарата в течение 1 нед. до и 1 нед. после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений;
- АБЦ для внутривенного введения: пропустить применение препарата в течение 4 нед. до и 1 нед. после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений;
- РТМ: начать вакцинацию через 12 нед. (минимально) – 6 мес. (оптимально) от момента последнего введения препарата и за 4 нед. до предстоящей инфузии;
- у пациентов, получающих внутривенную пульс-терапию циклофосфамидом и ГК, вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через 1 мес. после плановой инфузии.

Вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией настоятельно рекомендуется предварительно обсудить в каждом конкретном случае!!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вакцинация является общепризнанной процедурой при оказании помощи пациентам с ИВРЗ, особенно тем, кто получает иммуносупрессивную терапию. Однако указанное лечение может ухудшить ответ на вакцину. Этот вопрос становится все более актуальным в связи с выявлением новых патогенов, а также разработкой и внедрением инновационных вакцин. Как указывается в настоящем обзоре, исследования иммуногенности вакцин имеют определенные ограничения по причине несогласованности контролируемых параметров и неоднородности контрольных групп. По мере роста медицинского арсенала потребуются дополнительные клинические испытания, чтобы оценить влияние иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ и отработать методики для его оптимизации.



Поступила / Received 01.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021
Принята в печать / Accepted 26.10.2021

Список литературы

- Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S., Zanier L., De Vita S., Valent F. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res*. 2018;15:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.09.003>.
- Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S., Chen Y.H., Chen J.H. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6:37817. <https://doi.org/10.1038/srep37817>.
- Kobashigawa T., Nakajima A., Taniguchi A., Inoue E., Tanaka E., Momohara S., Yamanaka H. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):445–450. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.788733>.
- Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., Aktas T., Möner A., Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R2. <https://doi.org/10.1186/ar4427>.
- Hua C., Barnette T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016–1026. <https://doi.org/10.1002/acr.22246>.
- Adler S., Krivine A., Weix J., Rozenberg F., Launay O., Huesler J. et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):695–700. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker389>.
- Rehnberg M., Brissler M., Amu S., Zengjanchi K., Häwi G., Bokarewa M.I. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R111. <https://doi.org/10.1186/ar3047>.
- Richi P., Martín M.D., Navio M.T., González-Hombrado L., Salido M., Llorente J. et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(10):380–386. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.003>.

9. Arad U., Tzadok S., Amir S., Mandelboim M., Mendelson E., Wigler I. et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011;29(8):1643–1648. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.072>.
10. Lakota K., Perdan-Pirkmajer K., Sodin-Semrl S., Čučnik S., Šubelj V., Prosenč K. et al. The immunogenicity of seasonal and pandemic influenza vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic patients—a 6-month follow-up prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1277–1292. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04439-y>.
11. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A., Halsey N., Greenwald M., Codding C. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64–74. <https://doi.org/10.1002/art.25034>.
12. van Assen S., Holvast A., Benne C.A., Posthumus M.D., van Leeuwen M.A., Voskuyl A.E. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):75–81. <https://doi.org/10.1002/art.25033>.
13. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y., Paran D., Ablin J., Litinsky I. et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):937–941. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077461>.
14. Nazi I., Kelton J.G., Larché M., Snider D.P., Heddle N.M., Crowther M.A. et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;122(11):1946–1953. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-494096>.
15. Ribeiro A.C., Laurindo I.M., Guedes L.K., Saad C.G., Moraes J.C., Silva C.A., Bonfa E. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):476–480. <https://doi.org/10.1002/acr.21838>.
16. Winthrop K.L., Silverfield J., Racewicz A., Neal J., Lee E.B., Hrycaj P. et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687–695. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207191>.
17. Tsuru T., Terao K., Murakami M., Matsutani T., Suzuki M., Amamoto T. et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24(3):511–516. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.843743>.
18. Doornekamp L., Goetgebuuer R.L., Schmitz K.S., Goeijenbier M., van der Woude C.J., Fouchier R. et al. High Immunogenicity to Influenza Vaccination in Crohn's Disease Patients Treated with Ustekinumab. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):455. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030455>.
19. Chioato A., Nosedà E., Stevens M., Gaitatzis N., Kleinschmidt A., Picaud H. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(10):1597–1602. <https://doi.org/10.1128/CI.00386-12>.
20. Furer V., Zisman D., Kaufman I., Arad U., Berman M., Sarbagil-Maman H. et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020;38(4):847–851. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.081>.
21. Richi P., Martín M.D., de Ory F., Gutiérrez-Larraya R., Casas I., Jiménez-Díaz A.M. et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019;5(2):e001018. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001018>.
22. van Aalst M., Langedijk A.C., Spijker R., de Bree G.J., Grobusch M.P., Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(39):5832–5845. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.039>.
23. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson G., Truedsson L., Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171. <https://doi.org/10.1186/ar4358>.
24. Nived P., Jönsson G., Settergren B., Einarsson J., Olofsson T., Jørgensen C.S. et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2124-3>.
25. Ben Nessib D., Fazaa A., Miladi S., Sellami M., Ouenniche K., Souabni L. et al. Do immunosuppressive agents hamper the vaccination response in patients with rheumatic diseases? A review of the literature. *Therapie*. 2021;76(3):215–219. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.08.002>.
26. Brodmerkel C., Wadman E., Langley R.G., Papp K.A., Bourcier M., Poulin Y. et al. Immune response to pneumococcal and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1122–1129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24085047>.
27. Gomez E.V., Bishop J.L., Jackson K., Muram T.M., Phillips D. Response to Tetanus and Pneumococcal Vaccination Following Administration of Ixekizumab in Healthy Participants. *BioDrugs*. 2017;31(6):545–554. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0249-y>.
28. Winthrop K.L., Wouters A.G., Choy E.H., Soma K., Hodge J.A., Nduaka C.I. et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1969–1977. <https://doi.org/10.1002/art.40187>.
29. Curtis J., Bridges S.L., Cofield S.C., Bassler J., Ford T., Lindsey S. et al. Results from a randomized controlled trial of the safety of the live varicella vaccine in TNF-treated patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:abstr.0824. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/results-from-a-randomized-controlled-trial-of-the-safety-of-the-live-varicella-vaccine-in-tnf-treated-patients>.
30. Gisbert J.P., Villagrasa J.R., Rodríguez-Nogueiras A., Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1460–1466. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.79>.
31. Haykir Solay A., Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1177–1182. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1574151>.
32. Heijstek M.W., Scherpenisse M., Groot N., Tacke C., Schepp R.M., Buisman A.M. et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1500–1507. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203429>.
33. Jacobson D.L., Bousvaros A., Ashworth L., Carey R., Shrier L.A., Burchett S.K. et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1441–1449. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281341b>.
34. Grein I.H.R., Pinto N.B.F., Groot N., Martins C.B., Lobo A., Aikawa N.E. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with juvenile dermatomyositis: a real-world multicentre study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00479-w>.
35. Deepak P., Kim W., Paley M.A., Yang M., Carvidi A.B., Demissie E.G. et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;M21-1757. <https://doi.org/10.7326/M21-1757>.
36. Furer V., Eviatar T., Zisman D., Peleg H., Paran D., Levartovsky D. et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330–1338. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>.
37. Haberman R.H., Herati R., Simon D., Samanovic M., Blank R.B., Tuen M. et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1339–1344. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220597>.
38. Mahil S.K., Bechman K., Raharja A., Domingo-Vila C., Baudry D., Brown M.A. et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627–e637. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00212-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00212-5).
39. Kennedy N.A., Lin S., Goodhand J.R., Chanchlani N., Hamilton B., Bewshea C. et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut*. 2021;70(10):1884–1893. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324789>.
40. Spiera R., Jinich S., Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1357–1359. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220604>.
41. Boyarsky B.J., Ruddy J.A., Connolly C.M., Ou M.T., Werbel W.A., Garonzik-Wang J.M. et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1098–1099. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220289>.
42. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., Ha Y.J., Lee E.Y., Song Y.W. et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898–904. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213222>.
43. Park J.K., Lee Y.J., Bitoun S., Winthrop K.L., Choi Y., Lee E.B., Mariette X. Interaction between B-cell activation factor and methotrexate impacts immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):282–284. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214025>.
44. 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>.
45. Alten R., Bingham C.O. 3rd, Cohen S.B., Curtis J.R., Kelly S., Wong D., Genovese M.C. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept.

- BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:231. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1082-z>.
46. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш., Дубинина Т.В., Лукина Г.В. и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет.* 2018;(12):106–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-106-110>.
 47. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M., Litinsky I., Comaheshter D., Levartovsky D. et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):442–447. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.002>.
 48. Fomin I., Caspi D., Levy V., Varsano N., Shalev Y., Paran D. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):191–194. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.036434>.
 49. Freedman M.S., Ault K., Bernstein H. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(6):193–196. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7006a2>.
 50. Colmegna I., Useche M.L., Rodriguez K., McCormack D., Alfonso G., Patel A. et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e14–23. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30094-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30094-3).
 51. Salinas G.F., De Rycke L., Barendregt B., Paramarta J.E., Hreggvidsdottir H., Cantaert T. et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1037–1043. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201270>.
 52. Winthrop K.L., Bingham C. 3rd, Komocsar W.J., Bradley J., Issa M., Klar R., Kartman C.E. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):102. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1883-1>.
 53. Nived P., Saxne T., Geborek P., Mandl T., Skattum L., Kapetanovic M.C. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:12. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0019-6>.
 54. Richi P., Yuste J., Navío T., González-Hombrado L., Salido M., Thuissard-Vasallo I. et al. Impact of Biological Therapies on the Immune Response after Pneumococcal Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Diseases. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):203. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030203>.
 55. Visvanathan S., Keenan G.F., Baker D.G., Levinson A.I., Wagner C.L. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007;34(5):952–957. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444589>.
 56. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048579>.
 57. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В., Черкасова М.В., Соловьев С.К., Асеева Е.А. и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2018;(4):433–438. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2588/1731>.
 58. Parrino J., McNeil S.A., Lawrence S.J., Kimby E., Pagnoni M.F., Stek J.E. et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Vaccine.* 2017;35(14):1764–1769. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.055>.
 59. Mok C.C., Ho L.Y., Fong L.S., To C.H. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):659–664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>.
 60. Rotstein Grein I.H., Pinto N.F., Lobo A., Groot N., Sztajnbock F., da Silva C.A. A. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with childhood systemic lupus erythematosus: a real-world interventional multi-centre study. *Lupus.* 2020;29(8):934–942. <https://doi.org/10.1177/0961203320928406>.
 61. Freedman M., Kroger A., Hunter P., Ault K.A. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):337–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016359>.
 62. Staples J.E., Gershman M., Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-7):1–27. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671663>.
 63. Scheinberg M., Guedes-Barbosa L.S., Mangueira C., Rosseto E.A., Mota L., Oliveira A.C., Lima R.A. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):896–898. <https://doi.org/10.1002/acr.20045>.
 64. Kernéis S., Launay O., Ancelle T., Iordache L., Naneix-Laroche V., Méchaï F. et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1522–1528. <https://doi.org/10.1002/acr.22021>.
 65. Wieten R.W., Jonker E.F., Pieren D.K., Hodiamont C.J., van Thiel P.P., van Gorp E.C. et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccinees receiving immunosuppressive medication. *Vaccine.* 2016;34(10):1247–1251. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.037>.
 66. Ferreira C.C., Campi-Azevedo A.C., Peruhype-Magalhães V., Coelho-Dos-Reis J.G., Antonelli L.R. D.V., Torres K. et al. Impact of synthetic and biological immunomodulatory therapy on the duration of 17DD yellow fever vaccine-induced immunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1854-6>.
 67. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T., Haslacher H., Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1355–1356. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220408>.
 68. Baumrin E., Van Voorhees A., Garg A., Feldman S.R., Merola J.F. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):102–110. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.017>.
 69. Boekel L., Hooijberg F., van Kempen Z.L.E., Vogelzang E.H., Tas S.W., Killestein J. et al. Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(4):e241–e243. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00037-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00037-0).
 70. Guidry J.P.D., Laestadius L.I., Vraga E.K., Miller C.A., Perrin P.B., Burton C.W. et al. Willingness to get the COVID-19 vaccine with and without emergency use authorization. *Am J Infect Control.* 2021;49(2):137–142. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.11.018>.
 71. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021;(3):239–254. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>.

References

1. Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S., Zanier L., De Vita S., Valent F. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res.* 2018;15:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.09.003>.
2. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S., Chen Y.H., Chen J.H. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:37817. <https://doi.org/10.1038/srep37817>.
3. Kobashigawa T., Nakajima A., Taniguchi A., Inoue E., Tanaka E., Momohara S., Yamanaka H. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(6):445–450. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.788733>.
4. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., Aktas T., Mörner A., Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R2. <https://doi.org/10.1186/ar4427>.
5. Hua C., Barnette T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016–1026. <https://doi.org/10.1002/acr.22246>.
6. Adler S., Krivine A., Weix J., Rozenberg F., Launay O., Huesler J. et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):695–700. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker389>.
7. Rehnberg M., Brissert M., Amu S., Zandjanchi K., Häwi G., Bokarewa M.I. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R111. <https://doi.org/10.1186/ar3047>.
8. Richi P., Martín M.D., Navío M.T., González-Hombrado L., Salido M., Llorente J. et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin (Barc).* 2019;153(10):380–386. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.003>.

9. Arad U., Tzadok S., Amir S., Mandelboim M., Mendelson E., Wigler I. et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011;29(8):1643–1648. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.072>.
10. Lakota K., Perdan-Pirkmajer K., Sodin-Semrl S., Čučnik S., Šubelj V., Prosenč K. et al. The immunogenicity of seasonal and pandemic influenza vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic patients—a 6-month follow-up prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1277–1292. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04439-y>.
11. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A., Halsey N., Greenwald M., Coddling C. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64–74. <https://doi.org/10.1002/art.25034>.
12. van Assen S., Holvast A., Benne C.A., Posthumus M.D., van Leeuwen M.A., Voskuyl A.E. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):75–81. <https://doi.org/10.1002/art.25033>.
13. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y., Paran D., Ablin J., Litinsky I. et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):937–941. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077461>.
14. Nazi I., Kelton J.G., Larché M., Snider D.P., Heddle N.M., Crowther M.A. et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;122(11):1946–1953. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-494096>.
15. Ribeiro A.C., Laurindo I.M., Guedes L.K., Saad C.G., Moraes J.C., Silva C.A., Bonfa E. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):476–480. <https://doi.org/10.1002/acr.21838>.
16. Winthrop K.L., Silverfield J., Racewicz A., Neal J., Lee E.B., Hrycaj P. et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687–695. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207191>.
17. Tsuru T., Terao K., Murakami M., Matsutani T., Suzuki M., Amamoto T. et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24(3):511–516. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.845743>.
18. Doornekamp L., Goetgebuuer R.L., Schmitz K.S., Goeijenbier M., van der Woude C.J., Fouchier R. et al. High Immunogenicity to Influenza Vaccination in Crohn's Disease Patients Treated with Ustekinumab. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):455. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030455>.
19. Chioato A., Nosedà E., Stevens M., Gaitatzis N., Kleinschmidt A., Picard H. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(10):1597–1602. <https://doi.org/10.1128/CVI.00386-12>.
20. Furer V., Zisman D., Kaufman I., Arad U., Berman M., Sarbagil-Maman H. et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020;38(4):847–851. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.081>.
21. Richi P., Martín M.D., de Ory F., Gutiérrez-Larraya R., Casas I., Jiménez-Díaz A.M. et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019;5(2):e001018. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001018>.
22. van Aalst M., Langedijk A.C., Spijker R., de Bree G.J., Grobusch M.P., Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(39):5832–5845. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.039>.
23. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson G., Truedsson L., Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171. <https://doi.org/10.1186/ar4358>.
24. Nived P., Jönsson G., Settergren B., Einarsson J., Olofsson T., Jørgensen C.S. et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2124-3>.
25. Ben Nessib D., Fazaa A., Miladi S., Sellami M., Ouenniche K., Souabni L. et al. Do immunosuppressive agents hamper the vaccination response in patients with rheumatic diseases? A review of the literature. *Therapie*. 2021;76(3):215–219. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.08.002>.
26. Brodmerkel C., Wadman E., Langley R.G., Papp K.A., Bourcier M., Poulin Y. et al. Immune response to pneumococcal and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1122–1129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24085047>.
27. Gomez E.V., Bishop J.L., Jackson K., Muram T.M., Phillips D. Response to Tetanus and Pneumococcal Vaccination Following Administration of Ixekizumab in Healthy Participants. *BioDrugs*. 2017;31(6):545–554. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0249-y>.
28. Winthrop K.L., Wouters A.G., Choy E.H., Soma K., Hodge J.A., Nduaka C.I. et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1969–1977. <https://doi.org/10.1002/art.40187>.
29. Curtis J., Bridges S.L., Cofield S.C., Bassler J., Ford T., Lindsey S. et al. Results from a randomized controlled trial of the safety of the live varicella vaccine in TNF-treated patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:abstr.0824. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/results-from-a-randomized-controlled-trial-of-the-safety-of-the-live-varicella-vaccine-in-tnf-treated-patients>.
30. Gisbert J.P., Villagrasa J.R., Rodríguez-Nogueiras A., Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1460–1466. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.79>.
31. Haykir Solay A., Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1177–1182. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1574151>.
32. Heijstek M.W., Scherpenisse M., Groot N., Tacke C., Schepp R.M., Buisman A.M. et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1500–1507. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203429>.
33. Jacobson D.L., Bousvaros A., Ashworth L., Carey R., Shrier L.A., Burchett S.K. et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1441–1449. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281341b>.
34. Grein I.H. R., Pinto N.B. F., Groot N., Martins C.B., Lobo A., Aikawa N.E. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with juvenile dermatomyositis: a real-world multicentre study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00479-w>.
35. Deepak P., Kim W., Paley M.A., Yang M., Carvidi A.B., Demissie E.G. et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;M21-1757. <https://doi.org/10.7326/M21-1757>.
36. Furer V., Eviatar T., Zisman D., Peleg H., Paran D., Levartovsky D. et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330–1338. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>.
37. Haberman R.H., Herati R., Simon D., Samanovic M., Blank R.B., Tuen M. et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1339–1344. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220597>.
38. Mahil S.K., Bechman K., Raharja A., Domingo-Vila C., Baudry D., Brown M.A. et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627–e637. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00212-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00212-5).
39. Kennedy N.A., Lin S., Goodhand J.R., Chanchlani N., Hamilton B., Bewshea C. et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut*. 2021;70(10):1884–1893. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324789>.
40. Spiera R., Jinich S., Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1357–1359. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220604>.
41. Boyarsky B.J., Ruddy J.A., Connolly C.M., Ou M.T., Werbel W.A., Garonzik-Wang J.M. et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1098–1099. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220289>.
42. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., Ha Y.J., Lee E.Y., Song Y.W. et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898–904. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213222>.
43. Park J.K., Lee Y.J., Bitoun S., Winthrop K.L., Choi Y., Lee E.B., Mariette X. Interaction between B-cell activation factor and methotrexate impacts immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):282–284. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214025>.
44. 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>.
45. Alten R., Bingham C.O. 3rd, Cohen S.B., Curtis J.R., Kelly S., Wong D., Genovese M.C. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination

- in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2016;17:231. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1082-z>.
46. Bukhanova D.V., Belov B.S., Tarasova G.M., Erdes Sh., Dubinina T.V., Lukina G.V. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;12:106–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-106-110>.
 47. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M., Litinsky I., Comaheshter D., Levartovsky D. et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):442–447. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.002>.
 48. Fomin I., Caspi D., Levy V., Varsano N., Shalev Y., Paran D. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):191–194. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.036434>.
 49. Freedman M.S., Ault K., Bernstein H. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(6):193–196. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7006a2>.
 50. Colmegna I., Useche M.L., Rodriguez K., McCormack D., Alfonso G., Patel A. et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e14–23. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30094-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30094-3).
 51. Salinas G.F., De Rycke L., Barendregt B., Paramarta J.E., Hreggvidsdottir H., Cantaert T. et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1037–1043. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201270>.
 52. Winthrop K.L., Bingham C.O. 3rd, Komocsa W.J., Bradley J., Issa M., Klar R., Kartman C.E. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):102. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1883-1>.
 53. Nived P., Saxne T., Geborek P., Mandl T., Skattum L., Kapetanovic M.C. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:12. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0019-6>.
 54. Richi P., Yuste J., Navio T., González-Hombrado L., Salido M., Thuissard-Vasallo I. et al. Impact of Biological Therapies on the Immune Response after Pneumococcal Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Diseases. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):203. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030203>.
 55. Visvanathan S., Keenan G.F., Baker D.G., Levinson A.I., Wagner C.L. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007;34(5):952–957. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444589>.
 56. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048579>.
 57. Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V., Cherkasova M.V., Solov'yev S.K., Aseeva E.A. et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;4:433–438. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2588/1731>.
 58. Parrino J., McNeil S.A., Lawrence S.J., Kimby E., Pagnoni M.F., Stek J.E. et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Vaccine.* 2017;35(14):1764–1769. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.055>.
 59. Mok C.C., Ho L.Y., Fong L.S., To C.H. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):659–664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>.
 60. Rotstein Grein I.H., Pinto N.F., Lobo A., Groot N., Sztajnbof F., da Silva C.A. A. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with childhood systemic lupus erythematosus: a real-world interventional multi-centre study. *Lupus.* 2020;29(8):934–942. <https://doi.org/10.1177/0961203320928406>.
 61. Freedman M., Kroger A., Hunter P., Ault K.A. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):337–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016359>.
 62. Staples J.E., Gershman M., Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-7):1–27. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671663>.
 63. Scheinberg M., Guedes-Barbosa L.S., Manguera C., Rosseto E.A., Mota L., Oliveira A.C., Lima R.A. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):896–898. <https://doi.org/10.1002/acr.20045>.
 64. Kernéis S., Launay O., Ancelle T., Iordache L., Naneix-Laroche V., Méchaï F. et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1522–1528. <https://doi.org/10.1002/acr.22021>.
 65. Wieten R.W., Jonker E.F., Pieren D.K., Hodiamont C.J., van Thiel P.P., van Gorp E.C. et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccinees receiving immunosuppressive medication. *Vaccine.* 2016;34(10):1247–1251. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.037>.
 66. Ferreira C.C., Campi-Azevedo A.C., Peruhype-Magalhães V., Coelho-Dos-Reis J.G., Antonelli L.R. D. V., Torres K. et al. Impact of synthetic and biological immunomodulatory therapy on the duration of 17DD yellow fever vaccine-induced immunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1854-6>.
 67. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T., Haslacher H., Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1355–1356. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220408>.
 68. Baumrin E., Van Voorhees A., Garg A., Feldman S.R., Merola J.F. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):102–110. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.017>.
 69. Boekel L., Hooijberg F., van Kempen Z.L.E., Vogelzang E.H., Tas S.W., Killestein J. et al. Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(4):e241–e243. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00037-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00037-0).
 70. Guidry J.P.D., Laestadius L.I., Vraga E.K., Miller C.A., Perrin P.B., Burton C.W. et al. Willingness to get the COVID-19 vaccine with and without emergency use authorization. *Am J Infect Control.* 2021;49(2):137–142. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.11.018>.
 71. Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;3(3):239–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>.

Информация об авторах:

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; belovbor@yandex.ru
Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; n-muravjeva@mail.ru
Баранова Марина Михайловна, аспирант лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; baranovamarina103@gmail.com

Information about the authors:

Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru
Natalia V. Muravjeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; nmuravjeva@mail.ru
Marina M. Baranova, Postgraduate Student, Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; baranovamarina103@gmail.com

Клиническое значение колхицина в фармакотерапии кардиоваскулярной патологии у пациентов с гиперурикемией при ревматических заболеваниях

Л.Е. Сивордова✉, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Е.В. Папичев, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, e_papichev@mail.ru

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2

Резюме

Долгое время ведутся споры о целесообразности назначения лекарственных препаратов для снижения уровня мочевой кислоты пациентам без клинических проявлений подагры. Известно, что длительно существующая гиперурикемия является причиной развития подагры и подагрического артрита. Однако повышенный уровень мочевой кислоты нередко встречается и при целом ряде других заболеваний (метаболическом синдроме, болезнях почек, сердечно-сосудистых заболеваниях, псориазе). Клинические данные свидетельствуют о том, что терапия, снижающая уровень мочевой кислоты, замедляет прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП). И если в ревматологической практике этот вопрос по-прежнему остается предметом дискуссий, то кардиологическое сообщество к 2019 г. достаточно четко определило показания для начала уратснижающей терапии. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском однозначно рекомендует назначать препараты для контроля гиперурикемии пациентам с артериальной гипертензией. Необходимость контроля уровня мочевой кислоты отражена в соответствующих разделах Клинических рекомендаций по ведению больных с артериальной гипертензией 2020 г. В настоящей статье представлен обзор литературы по вопросам этиологии, патофизиологии, фармакотерапии гиперурикемии у пациентов с сердечно-сосудистыми и ревматическими заболеваниями. Отдельный раздел посвящен научным исследованиям эффектов колхицина в расширенной терапии ССЗ и ревматологических заболеваний (РЗ). Представлены результаты наблюдения и лечения пациентки с впервые выявленным псориатическим артритом, гиперурикемией, высоким сердечно-сосудистым риском. Особенность данного клинического случая состоит в дебюте заболевания после ортопедической операции на коленных суставах, высокой коморбидности и плохой переносимости больной стандартной базисной терапии. Применение колхицина позволило стабилизировать состояние пациентки. Таким образом, в клинической практике необходимо учитывать роль гиперурикемии в патогенезе воспаления при сердечно-сосудистой патологии. Колхицин может быть препаратом выбора для пациентов с гиперурикемией с высоким кардиоваскулярным риском.

Ключевые слова: нарушение пуринового обмена, гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, высокий кардиоваскулярный риск, подагра, псориатический артрит, колхицин

Для цитирования: Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Клиническое значение колхицина в фармакотерапии кардиоваскулярной патологии у пациентов с гиперурикемией при ревматических заболеваниях. *Медицинский совет.* 2021;(19):188–199. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-188-199>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical significance of colchicine in pharmacotherapy of cardiovascular pathology in patients with hyperuricemia in rheumatic diseases

Larissa E. Sivordova✉, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, e_papichev@mail.ru

Yuri R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavadovskii, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Imeni Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

For a long time, there has been scientific debate about the appropriateness of prescribing drugs to lower the level of uric acid in patients without clinical manifestations of gout. Long-term hyperuricemia is known to be the cause of gout and gouty arthritis. However, an increased level of uric acid is often found in a number of other diseases (metabolic syndrome, kidney disease, cardiovascular disease, psoriasis). Clinical evidence suggests that uric acid-lowering therapy slows the progression of cardiovascular disease and chronic kidney disease. And, if in rheumatological practice this issue still remains a subject of discussion, then the cardiological community by 2019 has clearly defined the indications for starting urate-lowering therapy. The Consensus on the Management of Patients with Hyperuricemia and High Cardiovascular Risk strongly recommends that the practitioner prescribe drugs to control hyperuricemia in hypertensive patients. The need to control the level of uric acid is reflected in the relevant sections of the Clinical Guidelines for the Management of Patients with Arterial Hypertension, 2020. This article provides a review of the literature on the etiology, pathophysiology, pharmacotherapy of hyperuricemia in patients with cardiovascular and rheumatic diseases. A separate section is devoted to scientific studies of the effects of colchicine in advanced therapy for CVD and RD. A clinical case of observation of a patient with newly diagnosed psoriatic arthritis, hyperuricemia, high cardiovascular risk is presented. The peculiarity of this clinical case is the onset of the disease after orthopedic surgery on the knee joints, high comorbidity and poor tolerance of standard basic therapy. The use of colchicine stabilized the patient's condition. Thus, in clinical practice, it is necessary to take into account the role of hyperuricemia in the pathogenesis of inflammation in cardiovascular pathology. Colchicine may be the drug of choice for patients with hyperuricemia at high cardiovascular risk.

Keywords: impaired purine metabolism, hyperuricemia, cardiovascular diseases, arterial hypertension, high cardiovascular risk, gout, psoriatic arthritis, colchicine

For citation: Sivordova L.E., Polyakova J.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavodovskii B.V. Clinical significance of colchicine in pharmacotherapy of cardiovascular pathology in patients with hyperuricemia in rheumatic diseases. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(19):188–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-188-199>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ранее считалось, что гиперурикемия является причиной развития только подагры и подагрического артрита. Однако высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови часто выявляется и у пациентов с другими заболеваниями. Считается, что выраженные метаболические нарушения при псориазе и псориатическом артрите проявляются изменениями белкового обмена и чаще, чем в популяции, приводят к гиперурикемии и развитию подагры [1]. Также гиперурикемию связывают с массивным распадом нуклеотидов из клеточных ядер при обширном поражении кожи на фоне тяжелого псориаза, и тяжесть псориаза коррелирует с уровнем гиперурикемии [2].

О взаимосвязи повышенного уровня мочевой кислоты и рисков развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий активно заговорили еще в середине прошлого века. В настоящее время доказано, что гиперурикемия является независимым фактором повышенного риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Так, группа по изучению влияния мочевой кислоты на здоровье (URRAH) подтвердила независимую связь уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и фатального исхода ИМ и определила пороговый уровень 5,26 мг/дл как предиктор летального ИМ у женщин [4]. Кроме того, было выявлено, что пациенты с нелеченой подагрой, недавно перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), имеют худшую выживаемость по сравнению с пациентами с ИМ, получающими лечение от подагры [5].

Кроме того, до последнего времени гиперурикемия, наблюдаемая у пациентов с почечными заболеваниями,

считалась результатом недостаточной экскреции мочевой кислоты из-за почечной недостаточности и не рассматривалась как терапевтическая цель. Однако к настоящему времени доказано патогенетическое значение гиперурикемии в развитии хронической болезни почек (ХБП) [6].

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

При подготовке публикации был проведен поиск результатов исследований в базах данных PubMed и Cochrane за период с момента создания баз до сентября 2021 г., а также метаанализов, наблюдательных исследований, практических рекомендаций и обзоров. Особое внимание уделялось рандомизированным контролируемым исследованиям и обзорам последних лет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Наблюдаемое в последние десятилетия изменение образа жизни и пищевых привычек людей, включая рост потребления продуктов, богатых пуринами, и алкоголя, распространенность ожирения и избыточной массы тела способствуют росту частоты выявления гиперурикемии. В США в крупномасштабных исследованиях Framingham study и Normative Aging study продемонстрирована прямая зависимость между уровнем МК в сыворотке крови и риском развития подагры [7]. К сожалению, за последние десятилетия распространенность гиперурикемии существенно увеличилась во всем мире. NHANES IV (The United States National Health and Nutrition Examination Survey IV 2007–2008) – исследование Национальной программы проверки здоровья и питания США – показало, что распространенность подагры среди мужчин

составляет 5,9%, среди женщин – 2%; а гиперурикемии – 21,2 и 21,6% соответственно [8]. Эти данные при сравнении с результатами NHANES III 1988–1994 гг. говорят о достоверном возрастании распространенности гиперурикемии в США с 19,1 до 21,4% [9].

Общепризнано, что гиперурикемия ассоциируется с псориатическим артритом (ПсА). Однако различия в этнической принадлежности, рационе питания и среде обитания могут способствовать различиям в распространенности и факторах риска развития гиперурикемии у пациентов с ПсА. В крупном метаанализе, проведенном по базам данных MEDLINE, Embase, Cochrane и 4 базам данных на китайском языке, охватившем период с января 1980 г. по ноябрь 2014 г., изучалась взаимосвязь между псориазом и гиперурикемией. Из 170 отчетов в этот метаанализ были включены 14 наблюдательных исследований. Анализ продемонстрировал значительно более высокий уровень мочевой кислоты у пациентов с псориазом в Западной Европе (0,68, 95% ДИ 0,26–1,09; $p = 0,002$), но не было обнаружено достоверных различий между подгруппами Восточной Азии и Индии (1,22 [0,13–2,56]; $p = 0,08$) и подгруппой Ближнего Востока (0,48 [0,49–1,44]; $p = 0,33$). Аналогичные результаты были получены у пациентов с тяжелым псориазом. Метаанализ показал, что корреляция между псориазом и гиперурикемией зависела либо от этнической принадлежности, либо от региона и что пациенты с псориазом в Западной Европе чаще страдали гиперурикемией [10].

В Азии по результатам многоцентрового поперечного обсервационного исследования пациенты с ПсА из местных ревматологических клиник в 30,6% случаев (160 человек из которых 2/3 были мужчинами) страдали гиперурикемией. Средний уровень МК составил $500,7 \pm 95,9$ мкмоль/л у мужчин и $427,8 \pm 83,1$ мкмоль/л у женщин. Факторами риска гиперурикемии были избыточный вес и ожирение, площадь псориаза и индекс тяжести. Регрессионная модель выявила, что избыточный вес повышает вероятность гиперурикемии при ПсА с коэффициентом шансов 4,4 [2,0–9,5] и умеренной положительной корреляцией ($r = 0,37$). Значительная доля пациентов с ПсА имела бессимптомную гиперурикемию, коррелирующую с индексом массы тела [11].

Однако рост распространенности гиперурикемии не только увеличивает заболеваемость подагрой и псориазом, но и является предиктором увеличения частоты поражения сердечно-сосудистой системы. Так, в Японии исследование установило увеличение распространенности гипертензии на фоне гиперурикемии в последнее десятилетие, причем у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин [12]. Аналогично и в Китае, где, по данным метаанализа 59 исследований, распространенность гиперурикемии составила 21,6% для мужчин и 8,6% для женщин, риск гиперурикемии увеличивался у мужчин после 30 лет, а у женщин – после 50 [13].

В России по результатам исследования ЭССЕ РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) распространенность гиперурикемии с учетом гендерных различий составляет

16,8% (по унифицированному критерию – 9,8%); с преобладанием среди мужчин по сравнению с женщинами в 2 раза (по унифицированному критерию – даже в 5 раз). Также продемонстрирована зависимость выраженности гиперурикемии от возраста, этот показатель увеличивается с 14,7% в молодом возрасте до 20,5% в возрасте 55–64 лет [14]. Сопутствующая патология у больных подагрой встречается весьма часто: до 76% пациентов страдают артериальной гипертензией, у 56% наблюдается ожирение, у 23% – ишемическая болезнь сердца, у 15,4% – сахарный диабет 2-го типа, у 10,2% – хроническая болезнь сердца и у 9,1% – сосудистые катастрофы в анамнезе [15].

Таким образом, распространенность гиперурикемии статистически значимо увеличилась за последние десятилетия во многих странах мира, уровень МК выше в субпопуляциях лиц, подверженных высокому риску ССЗ.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПОНИМАНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Известно, что мочевая кислота синтезируется в основном в печени, кишечнике и эндотелии сосудов как конечный продукт метаболизма экзогенного пурина из пищи и эндогенного из поврежденных, умирающих и мертвых клеток. Почки играют ключевую роль в экскреции мочевой кислоты, выводя около 70% суточного объема, оставшиеся 30% выводятся кишечником. В ситуации, когда продукция МК превышает объемы экскреции, развивается гиперурикемия. При развитии подагры чаще всего гиперурикемия связана с недостаточной экскрецией, чем с избыточной продукцией МК. В норме за сутки экскретируется от 300 до 600 мг (1,8–3,6 ммоль) МК. Фундаментальные исследования продемонстрировали, что избыток мочевой кислоты вызывает воспаление, эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и активацию ренин-ангиотензиновой системы. Также доказано, что гиперурикемия достоверно коррелирует с развитием и тяжестью метаболического синдрома. Повышенная экспрессия транспортера уратов 1 (URAT1) и транспортера глюкозы 9 (GLUT9), а также гликолитические нарушения при инсулинорезистентности могут быть связаны с развитием гиперурикемии при метаболическом синдроме [6].

Гиперурикемия часто встречается у пациентов с гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью. Однако до сих пор неясно, чем является гиперурикемия – причиной или маркером более запущенных стадий сердечно-сосудистых заболеваний. Сама мочевая кислота обладает антиоксидантными и окислительными свойствами, а ее синтез катализируется ксантиноксидазой (ХО), генерирующей во время реакции активные формы кислорода [16]. Мочевая кислота способствует окислению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые играют важную роль в формировании и росте числа атеросклеротических бляшек. Кроме того, при повышенном уровне моче-

вой кислоты был выявлен пониженный уровень оксида азота. Оксид азота – важный фактор, принимающий участие в механизмах расширения сосудов, ингибирования агрегации тромбоцитов и пролиферации интимы. Возможно, это связано с опосредованным ингибированием мочевой кислотой синтеза оксида азота, индуцированного инсулином [17].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Согласно рекомендациям кардиологов РФ, гиперурикемия у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском подлежит обязательной фармакологической коррекции даже при отсутствии подагры [18]. Кроме того, клинические данные свидетельствуют о том, что коррекция уровня МК замедляет прогрессирование заболеваний ССС и ХБП [6].

Достоверно известно, что пациенты с нелеченой подагрой, недавно перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), имеют худшую выживаемость по сравнению с пациентами с ИМ, получающими лечение от подагры [5]. Надо отметить, что при этом эффективность снижения уровня МК в острый период ИМ не доказана [19].

Однако важно подчеркнуть, что не все уратснижающие препараты уменьшают кардиоваскулярные риски. Так, аллопуринол и фебуксостат показали противоречивые результаты в отношении исходов сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как колхицин, широко применяемый для лечения подагры, давно используется и при заболеваниях перикарда, включая перикардит, выпот в перикард и эффузионный констриктивный перикардит. Препарат показал снижение долгосрочных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда и стабильной ишемической болезнью сердца (SIHD). Результаты исследования COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) вызвали большой интерес, однако необходимы дополнительные исследования, чтобы включить колхицин в клиническую практику [20, 21].

ТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ

Всем пациентам с подагрой должны быть назначены уратснижающие препараты уже при постановке диагноза [22]. Лицам с низкой приверженностью терапии с частыми обострениями подагры, мочекаменной болезнью в анамнезе, скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² или выше и наличием тофусов следует настоятельно рекомендовать постоянный прием уратснижающих препаратов. Согласно Клиническим рекомендациям РФ и Американского колледжа ревматологов (ACR), препаратами первой линии уровня А являются ингибиторы ксантиноксидазы аллопуринол и фебуксостат. Пробенецид, урикозурический препарат, является уратснижающим препаратом уровня В, рекомендованным для пациентов с непереносимостью аллопуринола или фебуксостата. При рефрактерной подагре препара-

том первой линии является рекомбинантная уриказа (пеглотиказа) [23].

Клиническими рекомендациями РФ и ACR показано лечение обострения подагры с включением монотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), колхицина или глюкокортикоидов, индивидуально подобранных для каждого пациента. При назначении терапии необходимо учитывать наличие сочетанных заболеваний [24, 25].

Колхицин подавляет острую воспалительную реакцию за счет снижения миграции лейкоцитов в очаг воспаления, угнетения фагоцитоза микрокристаллов уратов, подавления активации NLRP3 инфламмасом, снижения образования интерлейкина 1 β (IL-1 β). Для купирования приступа подагры колхицин рекомендуется назначать с низких доз с последующим их титрованием по схеме: 1,5 мг в первый день (1 мг и через час еще 0,5 мг и 1 мг со следующего дня), что может быть достаточно у большинства пациентов. Раннее назначение противовоспалительной терапии при приступах артрита (в первые сутки) приводит к лучшему клиническому результату [25]. Данная схема обычно уже через 1 ч эффективно снижает боль примерно на 50%. При тяжелых обострениях подагры колхицин можно использовать в сочетании с НПВП, пероральными или инъекционными кортикостероидами. По рекомендациям EULAR назначение НПВП должно быть рассмотрено после оценки состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [25, 26]. В отличие от НПВП колхицин обладает лучшим профилем безопасности и возможно продолжать его профилактический прием в дозе 1 мг в день [21].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАСШИРЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛХИЦИНА

При остром перикардите колхицин рекомендуется принимать в течение 3 мес. в качестве терапии первой линии наряду с аспирином или НПВП/ибупрофеном (рекомендация Европейского общества кардиологов (ESC), класс IA). Это приводит к снижению симптоматики уже через 72 ч, а также уменьшает частоту рецидивов и госпитализаций из-за перикардита. Колхицин также показан при выпоте в перикард (при системном воспалении) и эффузионном констриктивном перикардите (класс рекомендаций ESC I, уровень доказательности C) [27].

Недавние исследования свидетельствуют о потенциальной пользе колхицина при атерогенезе и вторичной профилактике ИБС за счет его противовоспалительного действия, обусловленного ингибированием продукции цитокинов [28].

Исследование COLCOT продемонстрировало значительное снижение показателей первичной комбинированной конечной точки, которой являлась смерть от сердечно-сосудистых причин (от реанимационной остановки сердца, инфаркта миокарда, инсульта) или срочная повторная госпитализация по поводу стенокардии, приводящей к коронарной реваскуляризации у пациентов

с недавно перенесенным ИМ (в среднем через 13,5 дня после инфаркта миокарда), принимавших низкие дозы колхицина (0,5 мг один раз в день), по сравнению с группой плацебо (0,77 [0,61–0,96]; $p = 0,02$) при среднем сроке наблюдения 22,6 мес. [20].

В другом исследовании было показано, что колхицин значительно снижает объем бляшек коронарной артерии (–40,9% против –17,0% в группе плацебо; $p = 0,008$) и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP; – 37,3% против 14,6%; $p < 0,001$) у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) [29].

Однако в исследовании LoDoCo-MI низкие дозы колхицина не продемонстрировали значительного повышения вероятности достижения уровня СРБ < 2 мг/л или более низких абсолютных уровней СРБ через 30 дней после острого ИМ [19].

При ОКС *in vitro* было показано, что колхицин обладает антитромбоцитарной активностью, *in vivo* были продемонстрированы снижение частоты стеноза и стабилизация коронарных бляшек. Применение колхицина при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 ч после появления симптомов и лечения первичным чрескожным коронарным вмешательством продемонстрировало меньший размер инфаркта (18,3 против 23,2 мл/1,73 м² в группе плацебо; $p = 0,019$), более низкий уровень нейтрофилов и более низкий уровень СРБ [29]. Кроме того, было выявлено снижение уровня цитокинов в коронарном синусе, правом предсердии и корне аорты у пациентов с острым коронарным синдромом после введения 1,5 мг колхицина [30]. В другом исследовании с участием 400 пациентов введение 1,8 мг колхицина перед чрескожным вмешательством улучшило уровни вЧСРБ и ИЛ-6, но не снизило риск повреждения миокарда [31].

В исследовании LoDoCo низкие дозы колхицина в качестве дополнения к терапии статинами и антиагрегантами у 532 пациентов со стабильной ИБС, наблюдаемых в среднем в течение 3 лет, достоверно снизили первичный исход: ОКС, остановку сердца и ишемический инсульт (0,33 [0,18–0,59]; $p < 0,001$) [32]. Потенциальная польза колхицина для предотвращения будущих ишемических событий подтверждена в исследовании LoDoCo² с участием 5 522 пациентов с хронической ИБС, ежедневно получавших колхицин или плацебо в течение в среднем 28,6 мес. Продemonстрировано значительное снижение показателей первичных исходов, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, реваскуляризацию, вызванную ишемией, и инсульт, для группы колхицина по сравнению с плацебо (6,8% против 9,6%; 0,69 [0,57–0,83]; $p < 0,001$). Однако в одном исследовании наблюдалась тенденция к увеличению несердечной смертности в группе колхицина, что требует дальнейшего анализа [33]. У пациентов с подагрой, получавших колхицин, два ретроспективных обсервационных исследования выявили значительно более низкий риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, кто не получал колхицин [34, 35].

Также продемонстрирована эффективность колхицина в профилактике фибрилляции предсердий (ФП): мета-анализ пяти РКИ с участием 1 412 пациентов показал, что колхицин снижает частоту послеоперационной ФП на 30% и сокращает продолжительность пребывания в стационаре [36].

Необходимо отметить продолжающееся РКИ 3-й фазы по применению колхицина в терапии коронавирусной инфекции SARS-CoV2 (COLCORONA) с целью оценить влияние 30-дневного лечения колхицином на уровень смертности и легочные осложнения COVID-19 [37]. Как известно, COVID-19 связан с повышенным уровнем провоспалительных медиаторов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли- α . Кроме того, считается, что тяжелый острый респираторный синдром при SARS-CoV2 стимулирует активацию инфламмасом NLRP3, а противовоспалительное действие колхицина связано с ингибированием NLRP3. Предыдущие исследования продемонстрировали также положительный эффект колхицина на СРБ, ИЛ-1b и ИЛ-6 при хронических воспалительных состояниях¹. В другом открытом РКИ изучалась роль колхицина при COVID-19 путем оценки времени до клинического ухудшения, скорости повышения уровня СРБ и максимального роста уровней сердечных тропонинов, определяемых высокочувствительными методами (hs-cTn). Показано, что уровни hs-cTn и CRP были сопоставимы в двух группах, однако скорость клинического ухудшения была выше в контрольной группе (14%) против группы колхицина (1,8%); соотношение шансов 0,11, ДИ 0,01–0,96; $p = 0,046$ [38].

Учитывая экономическую составляющую, профиль безопасности колхицина, полученные на сегодняшний день данные по его эффективности и продолжающиеся исследования, можно прогнозировать повышение роли этого препарата в качестве дополнительной терапии не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и COVID-19.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Д., 1955 г.р. Диагноз «подагра (M10). Подагрический артрит вне обострения».

ИБС. ПИКС (от 2020 г.). Атеросклероз коронарных артерий. Стеноз ствола ЛКА в дистальной трети 60%. Субокклюзия проксимального сегмента ПМЖВ с аневризматическим расширением (до 4–5 мм) на длинной ножке. Стеноз в устье ОВ 90%. Стенозы пр/3 ВТК 1 50%. Оклюзия ЗБВ ПКА в устье. С/п коронарного шунтирования на работающем сердце: маммарокоронарное шунтирование 1 (левая ВГА-ПМЖВ), аортокоронарное шунтирование 2: аутовенозные шунты к иЗБВ и ВТК от 18.02.2020 г. Стенозирующий атеросклероз БЦА, справа в устье ПКЛА – стеноз 35–40%, бифуркации ОСА – стеноз 25%, в ВСА – стеноз около 50–55%; слева в бифуркации ОСА – стеноз 30%, в ВСА – 30–35%. С-образная девиация левой ОСА, гемодинамически незначимая, С-образные девиации обеих ВСА, гемодинамически незначимые. В устье правой

¹ NIH US National Library of Medicine. Available at: <https://www.nlm.nih.gov>.

позвоночной артерии стеноз около 60–70%. Эктазия правой ВЯВ.

ГБ 3, достигнутая ст. 2, риск 4. ХСН II А, ФК 3.

Ангиосклероз сетчатки ОУ. ХБП 3А. (СКФ 51 мл/мин/1,73 м²).

Анамнез заболевания. Острые приступы артрита одного пальца, чаще правой, реже левой стопы около 10 лет. Обострения один раз в 2–3 года, хорошо купировались инъекциями диклофенака, за медицинской помощью обращался при первом обострении, далее лечился самостоятельно. Последние 3 года приступы участились, с 2019 г. практически ежемесячно. При обследовании выявлен уровень мочевой кислоты более 500 мкмоль/л (точно не помнит), был рекомендован прием аллопуринола 300 мг в день. Начало терапии аллопуринолом вызвало очередное обострение артрита, которое плохо купировалось НПВП. Аллопуринол отменен. Пациенту было рекомендовано в/м введение бетаметазона 7 мг/мл (2 мг/мл) с хорошим эффектом (около 3 мес.). На повторные обострения артрита в течение года самостоятельно вводил бетаметазон еще 3 или 4 раза. В феврале 2020 г. госпитализирован в кардиохирургическое отделение с острым коронарным синдромом. После обследования выполнено маммарокоронарное и аортокоронарное шунтирование 2. В анализах крови выявлено повышение уровня мочевой кислоты до 780 ммоль/л, креатинин 127 мкмоль/л (СКФ 51 мл/мин/1,73 м²). Рекомендовано лечение у кардиолога и консультация ревматолога по месту жительства.

Терапия. Аллопуринол 50 мг в день с постепенной эскалацией дозировки на 50 мг каждую неделю (до 300 мг) + 1 мг колхицина один раз в день. Через 2 мес. контроль уровня мочевой кислоты, креатинина, коррекция рекомендаций. Диета с ограничением продуктов, богатых пуринами. Продолжить принимать по рекомендации кардиолога: ацетилсалициловую кислоту 75 мг после обеда; клопидогрел 75 мг 1 раз в день после обеда в течение 12 мес. после операции. Аторвастатин 40 мг – 1 раз в день вечером (20:00) под контролем общего билирубина, АЛТ/АСТ, ГГТ, липидный спектр – 1 раз в 3 мес. Бисопролол 1,25 мг – 1 раз в день утром (7:00). Хлорталидон 6,25 мг. Азилсартана медоксомил 20 мг, утром. Омепразол 20 мг за 30 мин до ужина.

За период наблюдения после начала терапии аллопуринолом под прикрытием 1 мг колхицина у пациента несколько раз отмечалось незначительное обострение болевого синдрома в одном пальце правой стопы. Боли купированы дополнительным назначением местной формы НПВП в течение нескольких дней. Через 2 мес. терапии при обследовании отмечается снижение уровня мочевой кислоты до 470 ммоль/л, снижение креатинина до 118 мкмоль/л (СКФ 59 мл/мин/1,73 м²), на рентгенограммах стоп признаки остеоартроза I плюснефаланговых суставов 3-й ст. Рекомендовано продолжить терапию с увеличением дозировки аллопуринола на 100 мг/нед до суточной дозы 500 мг, учитывая периодические обострения болей в суставе стопы, продолжить прием таблеток колхицина в прежней дозировке – по 1 мг в день. Повторный контроль уровня мочевой кислоты, креатинина

через 2–3 мес. Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск, целевой уровень мочевой кислоты в крови – 300 мкмоль/л. Через 6 мес. терапии достигнут стабильный уровень мочевой кислоты в пределах 280–300 мкмоль/л, креатинин сохраняется на уровне 110–115 мкмоль/л (СКФ 61–65 мл/мин/1,73 м²). Острых приступов подагрического артрита пациент не отмечал, периоды незначительных артралгий в суставах после нагрузки купировались самостоятельно или с кратковременным применением местных форм НПВП.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка М., 1958 г.р. Диагноз «псориатический артрит (L40.5), обычная форма, спондилоартритический вариант (левосторонний сакроилеит II), развернутая клиническая стадия высокой степени активности (DAS28 – 5,4, достигнутая DAS 28 – 5,2), Ro ст. 1, ФК.2 (синовит коленных, лучезапястных суставов, левосторонний сакроилеит 1-й ст. (МРТ от 09.2020 г.))». Состояние после частичной синовэктомии, парциальной резекции менисков к/с (12.2019/01.2020). Субфебрилитет.

Сопутствующая патология: псориаз. Гипертоническая болезнь 2-й ст., АГ 2 (достигнутая АГ 1), риск 3.

Анамнез заболевания. Обратилась около года назад (август 2020 г.) с жалобами на боли, скованность в коленных суставах, их отечность с повышением местной температуры. После оперативного лечения (резекция мениска, частичная синовэктомия 01.2020 г.) в результате длительной опоры на костыли и нагрузки на руки появились боли в запястьях, периодически беспокоит левый голеностоп, пальцы на ногах. Через месяц после операции на фоне нагрузки стала повышаться температура тела до 38°C, которая снижалась самостоятельно примерно через 5–6 ч отдыха.

Больная примерно с 40 лет отмечает боли в спине при нагрузке, быстро проходящие после отдыха. Примерно 4 года назад впервые появились боли в коленях (правом), через 2 года – в левом, внутрисуставно вводился бетаметазон – 7 мг/мл (2 мг/мл) без значимого эффекта. Также 3 года назад проведен курс терапии метилпреднизолоном (диагноз не известен) без эффекта. Обследована травматологом: в ОАК (04.12.2019 г.) эритроциты $4,57 \times 10^{12}$, гемоглобин 116 г/л, лейкоциты 5,1, тромбоциты 213×10^9 , СОЭ (по Вестергрену) 60 мм/ч, СРБ 25,7 мг/л, ANA – профиль 14 – все позиции отрицательно, АЦЦП – 0,5 Ед/мл, РФ в течение болезни четырехкратно – отрицательный, выявлены IgG к *Mycoplasma hominis* (коэффициент позитивности – 2,3), проведен курс терапии азитромицином со снижением температуры на фоне лечения до субфебрильной.

По данным МРТ от декабря 2019 г. выявлено пролабирание медиального мениска правого и левого коленных суставов, неравномерное утолщение синовиальной оболочки, умеренный выпот, признаки остеоартроза. В январе 2020 г. выполнена частичная синовэктомия, частичная резекция менисков обоих коленных суставов. В связи с сохраняющимся болевым синдромом, повы-

шенными СОЭ, СРБ направлена на консультацию к ревматологу.

Из анамнеза. Хронические заболевания: гипертоническая болезнь, язвенная болезнь 12-перстной кишки, последнее обострение 1,5 года назад на фоне приема эторикоксиба, после перерыва и курса терапии назначен Найзилат, отменен через 10 дней из-за выраженного дискомфорта в эпигастрии. По поводу железодефицитной анемии длительно принимает препараты железа. Вредные привычки: курение – отрицает, алкоголь не принимает. Туберкулез, вирусный гепатит – отрицает. Травмы – не отмечает. Операции – гистерэктомия (миома матки), 2003 г. (45 лет), артроскопия правого и левого коленных суставов, декабрь 2020 г.

Лекарственная непереносимость: лекарственной аллергии не выявлено.

Эпиданамнез не отягощен. Гемотрансфузии отрицает. Наследственный анамнез: миома, язвенная болезнь, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда у мамы.

При осмотре: отечность коленных и лучезапястных суставов, больше правого коленного и левого лучезапястного, гипертермия, цвет кожных покровов не изменен. Умеренная тугоподвижность, объем движений сохранен. В области бугристости большеберцовых костей, локтевых суставов участки гиперкератоза с гиперемией (несколько лет назад обращалась к дерматологу, поставлен диагноз псориаза, высыпания не беспокоят, не лечится).

При дообследовании в ОАК (12.09.2020 г.) эритроциты $5,34 \times 10^{12}$, гемоглобин 121 г/л, лейкоциты $6,7 \times 10^9$, тромбоциты 359×10^9 , СОЭ (по Вестергрену) 65 мм/ч, СРБ 48,83 мг/л, мочевая кислота крови 480 мкмоль/л, АЛТ 10,54 Ед/л, АСТ 12,22 Ед/л, креатинин крови 55,29 мкмоль/л, ХС 7,8 ммоль/л. ОАМ без особенностей. На рентгенограмме кистей в области эпифиза правой локтевой кости определяется единичная эрозия, околоуставной остеопороз, признаки остеоартроза 1–2-й стадии, на рентгенограмме стоп – кистовидные просветления в области головки V плюсневой кости правой стопы, признаки остеоартроза I плюснефаланговых суставов обеих стоп I стадии. При ультразвуковом исследовании правой кисти выявлен тендовагинит сухожилий разгибателей пальцев с усилением васкуляризации подсухожильной сумки. МРТ илеосакральных сочленений – левосторонний сакроилеит I степени. По ЭКГ – гипертрофия левого желудочка (наблюдается у терапевта по месту жительства, лозартан 100 мг, амлодипин 5 мг, аторвастатин 10 мг).

Назначен метотрексат 15 мг/нед подкожно, через месяц отмена в связи с выраженной тошнотой до рвоты, слабостью; замена на лефлуномид 20 мг. К концу ноября отмечает общее улучшение, снижение интенсивности болевого синдрома, иногда при нагрузке незначительно повышается температура, быстро проходит на фоне отдыха. Дополнительно к терапии, учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по SCORE, к лечению добавлено 100 мг аллопуринола. К декабрю пациентка отмечает значительное улучшение самочувствия, купирование болевого синдрома, скованности, отсутствие эпизодов субфебрилитета, исчезли очаги гиперкератоза на коже, но отмечается появление преходящего онеме-

ния кистей и стоп. Сохраняются повышенные значения СОЭ до 48 мм/ч, СРБ – 17,3 мг/л. Курс терапии поливитаминами, липоевой кислотой без эффекта, снижение дозировки лефлуномида до 10 мг в день привело к уменьшению частоты и длительности эпизодов полинейропатии. К маю больная самостоятельно прекратила прием лефлуномида в связи с общим хорошим самочувствием и сохраняющимся онемением кистей и стоп. Клинические проявления нейропатии купировались самостоятельно при отмене лефлуномида.

В июне обратилась за консультацией из-за обострения основного заболевания (возобновились боли и скованность в коленных, лучезапястных суставах на фоне отмены терапии). ОАК (16.06.2021 г.): эритроциты $5,07 \times 10^{12}$, гемоглобин 118 г/л, лейкоциты $6,35 \times 10^9$, тромбоциты 326×10^9 , СОЭ (по Вестергрену) 59 мм/ч, СРБ 24,3 мг/л, мочевая кислота крови 340 мкмоль/л, АЛТ 16,76 Ед/л, АСТ 14,45 Ед/л, креатинин крови 62,55 мкмоль/л. От госпитализации в Областной ревматологический региональный центр (ОРРЦ) пациентка отказалась в связи со сложной эпидемиологической ситуацией, назначен сульфасалазин 2,0 г, дозировка аллопуринола увеличена до 150 мг/сут. Через месяц при контроле в ОАМ выявлены эритроциты до 20 в поле зрения, повторный анализ через 2 нед. – без динамики. СОЭ 47 мм/ч, СРБ 16,3 мг/л. Снижение дозировки сульфасалазина до 1,0 привело к нормализации ОАМ. В августе дополнительно к терапии добавлен колхицин 1,0 мг в день, пациентка направлена на консультацию к главному ревматологу области в ОРРЦ для инициации ГИБП. ОАК (15.09.2021): эритроциты $4,9 \times 10^{12}$, гемоглобин 121 г/л, лейкоциты $5,61 \times 10^9$, тромбоциты 280×10^9 , СОЭ (по Вестергрену) 35 мм/ч, СРБ 12,7 мг/л, мочевая кислота крови 290 мкмоль/л, АЛТ 18,67 Ед/л, АСТ 15,31 Ед/л, креатинин крови 68,12 мкмоль/л. Боли, скованность в лучезапястных суставах не беспокоят, артралгии в коленных суставах при нагрузке, длительных вынужденных позах. Субфебрилитет, локальное повышение температуры не отмечает. Рекомендовано продолжить лечение в прежнем объеме, включая колхицин 0,5 мг в день.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на понимание важности поддержания уровня МК в пределах референсных норм, на сегодняшний день остаются нерешенными важные вопросы, касающиеся порога вмешательства в обмен мочевой кислоты у здоровых лиц и лиц без значимых СС-рисков. При достаточной понятной позиции по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, представленной кардиологическим сообществом в 2019 г. [18], в клинических рекомендациях, утвержденных годом позже, отражена только необходимость контроля уровня МК [39, 40]. В терапии РЗ роль повышенного уровня мочевой кислоты и его коррекция обсуждаются преимущественно с позиции диагностики и лечения подагры и дифференциальной диагностики кристаллических артритов. В КР по остеоартрозу коленного и тазобедренного суставов, утвержденных в 2021 г., не упомина-

ется проблема гиперурикемии [41, 42]. Необходимо отметить, что обсуждение роли гиперурикемии в поддержании хронического низкоинтенсивного воспаления, завершившееся формированием клинических рекомендаций для врачей общей практики, велось достаточно долго и под эгидой нескольких серьезных ассоциаций: Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации ревматологов России, Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи и РОО «Амбулаторный врач». Обязательная коррекция уровня мочевой кислоты наравне с другими нарушениями метаболического синдрома позиционировалась как одно из важных условий успеха терапии: «После общего медицинского осмотра сформируйте развернутую диагностическую концепцию: поскольку полноценно обезболивания пациента и ремиссии ОА невозможно достичь при гиперхолестеринемии, гипергликемии, гиперурикемии, высоком АД и декомпенсированной ХСН, требуется полноценный рекомендованный медикаментозный контроль данных состояний» [43]. Возможно, составители последних КР посчитали, что эти вопросы должны решаться автоматически врачами первичного звена при диспансерном наблюдении пациентов с метаболическим синдромом и высоким сердечно-сосудистым риском. В новых КР по диагностике и лечению псориатического артрита решение о характере гиперурикемии и/или наличии подагрического артрита принимает врач-ревматолог в зависимости от клинической ситуации [44].

Использование колхицина рекомендовано при таких состояниях и заболеваниях, как острый подагрический приступ, профилактика рецидива острых подагрических атак, амилоидоз, болезнь Бехчета, семейная средиземноморская лихорадка. В показаниях к применению до сих пор значится системная склеродермия (ССД) [45], несмотря на то, что работ, подтверждающих эффективность колхицина при ССД, исключительно мало и достоверность результатов неоднозначна. Многочисленные исследования потенциальной пользы колхицина в профилактике осложнений ССЗ, благоприятный профиль безопасности при использовании низких доз для длительной терапии создают определенные перспективы для расширения официального списка показаний к применению данного препарата. Хорошую переносимость колхицина при коморбидной патологии подтверждает и наш клинический опыт².

Клинический случай 1 иллюстрирует часто встречающуюся в реальной клинической практике ситуацию по сложности начала уратснижающей терапии у большой группы пациентов с подагрическим артритом и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. В настоящее время выделена особая категория больных с абсолютными противопоказаниями к назначению НПВП (очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений – ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН, документально подтвержденный значимый субклинический

атеросклероз сонных и коронарных артерий, осложненный СД (с повреждением органов мишеней или другими), ХБП (СКФ следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВП). Эти пациенты нуждаются в назначении альтернативных анальгетиков для обезболивания, а также однозначно колхицина вместо НПВП в начале уратснижающей терапии при подагре [25, 46].

Постепенное повышение дозировки аллопуринола под прикрытием 1,0 мг колхицина в течение 6 мес. позволило достигнуть целевых значений уровня мочевой кислоты у пациента с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на постоянный прием низких доз аспирина и тиазидоподобного диуретика по жизненным показаниям. Двойная дезагрегантная терапия, включающая аспирин и клопидогрел, недавно выполненная операция маммарокоронарного и аортокоронарного шунтирования являлись абсолютным противопоказанием для назначения пациенту НПВП. С учетом активного развития микрохирургии при коронарной и сочетанной патологии сердца доля пациентов, принимающих оральные антикоагулянты, двойную и тройную дезагрегантную терапию, будет постоянно увеличиваться. К сожалению, в настоящее время отмечается рост доли пациентов с метаболическим синдромом, гиперурикемией, ХБП и подагрой, нуждающихся в назначении уратснижающей терапии. Если назначение аллопуринола или фебукостата пациентам с бессимптомной гиперурикемией обычно не сопровождается серьезными побочными эффектами, то у больных с подагрическим артритом достаточно часто встречается обострение суставного синдрома. Попытки начать базисную терапию подагры без препаратов «прикрытия», как правило, приводят к частым рецидивам подагрического артрита и отказу пациента от уратснижающих препаратов. Колхицин как препарат первой линии для профилактики приступов артрита успешно используется в клинической практике в течение первых месяцев после начала уратснижающей терапии [25].

Клинический случай 2 иллюстрирует сложность подбора терапии для пациентов с коморбидной патологией при РЗ. В данном случае у больной с дебютом псориатического артрита в анамнезе имелась язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, которая обострилась при назначении высокоселективного коксиба в сочетании с ингибиторами протонной помпы, замена на альтернативный препарат не принесла успеха. Гипертоническая болезнь сопровождается достаточно высоким риском СС-осложнений. Назначенные базисные препараты эффективны, но плохо переносятся пациенткой. При этом у нее проявляются достаточно редкие побочные эффекты в виде полинейропатии при назначении лефлунамида, эритроцитурии при назначении сульфасалазина. Введение в схему терапии колхицина обусловлено имеющимся опытом терапии псориатического артрита данным препаратом, хоть и с меньшей эффективностью, чем классическими базисными лекарственными средствами [47, 48]. Наличие в числе побочных эффектов колхицина полинейропатии вызывало большие сомнения при планировании комбинации сульфасалазина с колхицином, но, вероятно,

² Инструкция по применению лекарственного препарата Колхицин. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_769.htm#primenenie--veshhestva-kolxitsin.

небольшая дозировка или иные механизмы влияния на нервную систему позволили продолжить предложенную терапию. Необходимость назначения ГИБП несколько осложняется современной эпидемиологической ситуацией, пациентка не готова проходить дополнительные обследования и посещать иные лечебные учреждения, кроме нашего консультативного отделения, в связи с риском заражения коронавирусом. В настоящее время удалось достигнуть определенной стабилизации состояния, планируется вакцинация против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и назначение ГИБП в плановом порядке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что врачебному и научному сообществу в долгосрочной перспективе необходимо уделять достаточно внимания изучению вопросов связи гиперурикемии с патофизиологией низкоинтенсивного воспаления, а также решению проблемы лечения коморбидного пациента.



Поступила / Received 12.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 04.10.2021
Принята в печать / Accepted 17.10.2021

Список литературы

1. Янышева А.В. Метаболические нарушения при псориазическом артрите. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;85(2):25–28. Режим доступа: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/68/2009-2>.
2. Полстяной А.А. Современные представления об этиологии гиперурикемии как патогенетического фактора развития подагры. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2016;54(2):311–316. Режим доступа: <https://www.cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-ob-etologii-giperurikemii-kak-patogeneticheskogo-faktora-razvitiya-podagry>.
3. Colantonio L.D., Saag G.K., Singh A.J., Chen L., Reynolds J.R., Gaffo A. et al. Gout is associated with an increased risk for incident heart failure among older adults: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:86. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02175-2>.
4. Casiglia E., Tikhonoff V., Virdis A., Masi S., Barbagallo M.C., Bombelli M. et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens*. 2020;38(3):412–419. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002287>.
5. Krishnan E., Pandya B.J., Lingala B., Hariri A., Dabbous O. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R10. <https://doi.org/10.1186/ar3684>.
6. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>.
7. Kuo C.F., Grainger M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
8. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679–687.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.12.015>.
9. Zhu Y., Bhavik J., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population. The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–3141. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.033>.
10. Li X., Miao X., Wang H., Wang Y., Li F., Yang Q. et al. Association of Serum Uric Acid Levels in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(19):e3676. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003676>.
11. Lai T.L., Yim C.W., Wong P.Y., Leung M.C., Ng W.L. Hyperuricemia in Asian psoriatic arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(4):843–849. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13265>.
12. Nagahama K., Inoue T., Iseki K., Touma T., Kinjo K., Ohya Y., Takishita S. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res*. 2004;27(11):835–841. <https://doi.org/10.1291/hyres.27.835>.
13. Liu B., Wang T., Zhao H.N., Yue W., Yu H., Liu C. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:832. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-832>.
14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153–159. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>.
15. Елисеев М.С., Мукагова М.В., Глухова С.И. Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):45–50. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2037>.
16. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>.
17. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Leducq transatlantic network on atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129–2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>.
18. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):8–21. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>.
19. Hennessy T., Soh L., Bowman M., Kurup R., Schultz C., Patel S., Hillis G. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: a pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;215:62–69. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.003>.
20. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
21. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., Singh M.K., Bae S., Neogi T. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447–1461. <https://doi.org/10.1002/acr.21773>.
22. Kaul S., Gupta M., Bandyopadhyay D., Hajra A., Deedwania P., Roddy E. et al. Gout Pharmacotherapy in Cardiovascular Diseases: A Review of Utility and outcomes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:499–512. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00459-1>.
23. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., Bae S., Singh M.K., Neogi T. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431–1446. <https://doi.org/10.1002/acr.21772>.
24. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Кузнецова М.И., Зборовская И.А. Сравнительная эффективность и безопасность эторикоксиба и мелоксикама в лечении больных гонартрозом. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):78–81. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881278-81>.
25. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Ильиных Е.В., Марусенко И.М., Чичасова Н.В., Якупова С.П. *Подагра: клинические рекомендации*. М.; 2018. 49 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/251_1.
26. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):61–68. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000589>.
27. Adler Y., Charron Ph., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921–2964. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>.
28. Tong D.C., Wilson A.M., Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart*. 2016;102(13):995–1002. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309211>.
29. Devereux S., Giannopoulos G., Raisakis K., Kossyvakis C., Kaoukis A., Panagopoulou V. et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1679–1685. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.055>.
30. Devereux S., Giannopoulos G., Angelidis C., Alexopoulos N., Filippatos G., Papoutsidakis N. et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in

- acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation*. 2015;132(15):1395–1403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611>.
31. Tucker B., Kurup R., Barraclough J., Henriquez R., Cartland S., Arnott C. et al. Colchicine as a novel therapy for suppressing chemokine production in patients with an acute coronary syndrome: a pilot study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2172–2181. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.07.015>.
 32. Shah B., Pillinger M., Zhong H., Cronstein B., Xia Y., Lorin J.D. et al. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: COLCHICINE-PCI randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e008717. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717>.
 33. 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>.
 34. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S. J. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>.
 35. Solomon D.H., Liu C.-C., Kuo I.-H., Zak A., Kim S.C. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674–1679. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207984>.
 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. Lennerz C., Barman M., Tantawy M., Sopher M., Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;249:127–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.039>.
 38. Papadopoulos C., Patoulias D., Teperikidis E., Mouselimis D., Tsarouchas A., Toumpourleka M. et al. Colchicine as a potential therapeutic agent against cardiovascular complications of COVID-19: an exploratory review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:1419–1429. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00421-x>.
 39. 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:e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>.
 40. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. *Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2020. 136 с. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62>.
 41. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Акчури Р.С., Алека Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н. и др. *Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации*. М.; 2020. 114 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/155_1.
 42. Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Петухов А.И. Сараев А.В. *Гонартроз: клинические рекомендации*. М.; 2021. 62 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1.
 43. Тихилов Р.М., Кочиш А.Ю., Шубняков И.И., Денисов А.О., Божкова С.В., Стафеев Д.В. и др. *Коксартроз: клинические рекомендации*. М.; 2021. 68 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1.
 44. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике. *Доктор.Ру*. 2017;(5):51–69. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/vedenie-osteoartrita-s-komorb>.
 45. Кубанов А.А., Насонов Е.Л., Бакулев А.Л., Знаменская Л.Ф., Карамова А.Э., Коротаева Т.В. и др. *Псориаз артропатический. Псориатический артрит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 57 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/562_2.
 46. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1–29. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536/1691>.
 47. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Современные возможности фармакологической коррекции гиперурикемии при ревматических заболеваниях. Ведение сложных клинических случаев. *Медицинский совет*. 2021;(12):313–319. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-313-319>.
 48. Бадокин В.В. Вторичный амилоидоз у больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2001;(4):84–90. Режим доступа: <https://www.cyberleninka.ru/article/n/vtorichnyy-amiloidoz-u-bolnyh-psoriaticheskimi-artritom>.

References

1. Yanyшева A.V. Metabolic disturbances in psoriatic arthritis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2009;85(2):25–28. (In Russ.) Available at: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/68/2009-2>.
2. Polstyanov A.A. Modern concepts of the etiology of hyperuricemia as a pathogenetic factor in the development of gout. *Aktualni problemi suchasnoy meditsini: Visnik ukrainskoy medichnoy stomatologichnoy akademii = Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2016;54(2):311–316. (In Russ.) Available at: <https://www.cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-ob-etologii-giperurikemii-kak-patogeneticheskogo-faktora-razvitiya-podagry>.
3. Colantonio L.D., Saag G.K., Singh A.J., Chen L., Reynolds J.R., Gaffo A. et al. Gout is associated with an increased risk for incident heart failure among older adults: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:86. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02175-2>.
4. Casiglia E., Tikhonoff V., Virdis A., Masi S., Barbagallo M.C., Bombelli M. et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: the URRAS (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens*. 2020;38(3):412–419. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002287>.
5. Krishnan E., Pandya B.J., Lingala B., Hariri A., Dabbous O. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R10. <https://doi.org/10.1186/ar3684>.
6. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>.
7. Kuo C.F., Grainger M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
8. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679–687.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.12.003>.
9. Zhu Y., Bhavik J., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population. The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–3141. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.09.033>.
10. Li X., Miao X., Wang H., Wang Y., Li F., Yang Q. et al. Association of Serum Uric Acid Levels in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;(19):e3676. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003676>.
11. Lai T.L., Yim C.W., Wong P.Y., Leung M.C., Ng W.L. Hyperuricemia in Asian psoriatic arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(4):843–849. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13265>.
12. Nagahama K., Inoue T., Iseki K., Touma T., Kinjo K., Ohya Y., Takishita S. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res*. 2004;27(11):835–841. <https://doi.org/10.1291/hyres.27.835>.
13. Liu B., Wang T., Zhao H.N., Yue W., Yu H., Liu C. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:832. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-832>.
14. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of esse-rf epidemiological study). *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>.
15. Eliseev M.S., Mukagova M.V., Glukhova S.I. Association of clinical manifestations and comorbidities with quality-of-life measures in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2037>.
16. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>.
17. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Leducq transatlantic network on atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129–2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>.
18. Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>.
19. Hennessy T., Soh L., Bowman M., Kurup R., Schultz C., Patel S., Hillis G. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: a pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;215:62–69. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.003>.
20. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
21. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., Singh M.K., Bae S., Neogi T. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout.

- Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447–1461. <https://doi.org/10.1002/acr.21773>.
22. Kaul S., Gupta M., Bandyopadhyay D., Hajra A., Deedwania P., Roddy E. et al. Gout Pharmacotherapy in Cardiovascular Diseases: A Review of Utility and outcomes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:499–512. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00459-1>.
 23. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., Bae S., Singh M.K., Neogi T. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431–1446. <https://doi.org/10.1002/acr.21772>.
 24. Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., Polyakova Y.V., Akhverdyan Y.R., Kuznetsova M.I., Zborovskaya I.A. The efficacy and safety of etoricoxib versus meloxicam in the treatment of patients with gonarthrosis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(12):78–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881278-81>.
 25. Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Illykh E.V., Marusenko I.M., Chichasova N.V., Yakupova S.P. *Gout: Clinical guidelines*. Moscow; 2018. 49 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/251_1.
 26. Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., Polyakova Y.V., Akhverdyan Y.R., Papichev E.V. Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of first Russian generic aceclofenac in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(5):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000589>.
 27. Adler Y., Charron Ph., Imazio M., Badano L., Barón-Esquívias G., Bogaert J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921–2964. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>.
 28. Tong D.C., Wilson A.M., Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart*. 2016;102(13):995–1002. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309211>.
 29. Deftereos S., Giannopoulos G., Raisakis K., Kossyvakis C., Kaoukis A., Panagopoulou V. et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1679–1685. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.055>.
 30. Deftereos S., Giannopoulos G., Angelidis C., Alexopoulos N., Filippatos G., Papoutsidakis N. et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation*. 2015;132(15):1395–1403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611>.
 31. Tucker B., Kurup R., Barraclough J., Henriquez R., Cartland S., Arnott C. et al. Colchicine as a novel therapy for suppressing chemokine production in patients with an acute coronary syndrome: a pilot study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2172–2181. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.07.015>.
 32. Shah B., Pillinger M., Zhong H., Cronstein B., Xia Y., Lorin J.D. et al. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: COLCHICINE-PCI randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e008717. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717>.
 33. 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>.
 34. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>.
 35. Solomon D.H., Liu C.-C., Kuo I.-H., Zak A., Kim S.C. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674–1679. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207984>.
 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. Lennerz C., Barman M., Tantawy M., Sopher M., Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;249:127–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.039>.
 38. Papadopoulos C., Patoulas D., Teperikidis E., Mouselimis D., Tsarouchas A., Toupourleka M. et al. Colchicine as a potential therapeutic agent against cardiovascular complications of COVID-19: an exploratory review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:1419–1429. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00421-x>.
 39. 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:e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanet-workopen.2020.13136>.
 40. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V. *Arterial hypertension in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 136 p. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62>.
 41. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Akchurin R.S., Alekyan B.G., Aronov D.M., Belenkov Yu.N. et al. *Stable coronary artery disease: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 114 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1.
 42. Kornilov N.N., Kulyaba T.A., Petukhov A.I., Saraev A.V. *Gonarthrosis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 62 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1.
 43. Tikhilov R.M., Kochish A. YU., Shubnyakov I.I., Denisov A.O., Bozhkova S.V., Stafeev D.V. et al. *Coxarthrosis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1.
 44. Alekseyeva L.I., Naumov A.V. Management of Comorbid Osteoarthritis: Clinical Recommendations for General Practitioners. *Doktor Ru*. 2017;(5):51–69. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/vedenie-osteoartrita-s-komor>.
 45. Kubanov A.A., Nasonov E.L., Bakulev A.L., Znamenskaya L.F., Karamova A. E.H., Korotaeva T.V. et al. *Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 57 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2.
 46. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Jahno N.N., Arutjunov G.P. et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1 Suppl):1–29. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536/1691>.
 47. Sivordova L.E., Polyakova Y.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavodovskii B.V. Modern facilities of pharmacological correction of hyperuricemia in rheumatic diseases. Management of difficult clinical cases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):313–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-313-319>.
 48. Badokin V.V. Secondary amyloidosis in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2001;(4):84–90. (In Russ.) Available at: <https://www.cyberleninka.ru/article/n/vtorichnyy-amiloidoz-u-bolnyh-psoriaticheskimi-artritom>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В.
 Написание текста – Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В.
 Сбор и обработка материала – Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р.
 Анализ материала – Сивордова Л.Е.
 Обзор литературы – Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р.
 Редактирование – Заводовский Б.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Larissa E. Sivordova, Boris V. Zavodovskii
 Text development – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova
 Collection and processing of material – Yuliya V. Polyakova, Yuri R. Akhverdyan
 Material analysis – Larissa E. Sivordova,
 Literature review – Eugene V. Papichev, Yuri R. Akhverdyan
 Editing – Boris V. Zavodovskii

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; seeword@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; jpolyakova@yandex.ru

Папичев Евгений Васильевич, младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; e_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; doctor_2001@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; rebma@mail.ru

Information about the authors:

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Imeni Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Imeni Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, Junior Researcher, Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Imeni Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; e_papichev@mail.ru

Yuri R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Imeni Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavodovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Imeni Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; rebma@mail.ru

Нарушения сна и их коррекция у пациентов с хронической болью в спине

О.С. Кочергина✉, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Э.Ф. Рахматуллина, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

Б.Э. Губеев, <https://orcid.org/0000-0002-7072-7729>, bulat.g@list.ru

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

Резюме

Болевой синдром в спине и бессонница (инсомния) значительно ухудшают качество жизни пациентов. Боль способствует развитию нарушений сна, и наоборот: плохой некачественный сон усиливает боль. Нарушения сна широко распространены в популяции, а при хроническом болевом синдроме почти 70% больных страдают инсомнией. Национальная ассоциация сна выделяет боль как одну из ведущих причин нарушений сна. В статье обсуждается типичный клинический случай сочетания и взаимовлияния хронического болевого синдрома и инсомнии. У пациентки с острой болью в спине развилось нарушение сна, по поводу которого терапия не проводилась. Назначенная стандартная терапия болевого синдрома в спине, включавшая в себя нестероидный противовоспалительный препарат миорелаксант, позволила в короткие сроки купировать боль. Однако инсомнические расстройства у пациентки не только сохранились, но и прогрессировали, что привело к появлению симптомов астении в виде утомляемости, раздражительности, снижения работоспособности и в конечном итоге существенно снижало качество жизни. С целью нормализации сна пациентке был назначен блокатор гистаминовых H1-рецепторов из группы этаноламинов, а именно препарат доксиламин. Катамнестическое наблюдение в течение 1 года продемонстрировало отсутствие обострений болей в спине и нарушений сна. В лечении пациентов с хронической болью в спине необходимо обращать внимание на наличие нарушений сна и проводить соответствующую терапию. На сегодняшний день в клинической практике используются три группы снотворных: агонисты рецепторов мелатонина (недостаточная эффективность при острых нарушениях сна), бензодиазепины (вызывают зависимость и привыкание) и антигистаминные средства. Современный препарат доксиламин относится к группе антигистаминных снотворных, обладает хорошим профилем эффективности и безопасности и включен в отечественные рекомендации по лечению инсомнии.

Ключевые слова: боль, боль в спине, инсомния, нарушение сна, доксиламин

Для цитирования: Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф., Губеев Б.Э. Нарушения сна и их коррекция у пациентов с хронической болью в спине. *Медицинский совет*. 2021;(19):201–207. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-201-207>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep disorders and their correction in patients with chronic back pain

Olga S. Kochergina✉, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Elza F. Rakhmatullina, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

Bulat E. Gubeev, <https://orcid.org/0000-0002-7072-7729>, bulat.g@list.ru

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

Abstract

Back pain and insomnia (insomnia) significantly impair the quality of life of patients. Pain contributes to the development of sleep disorders and vice versa, poor quality sleep increases pain. Sleep disorders are widespread in the population, and in chronic pain syndrome, almost 70% of patients suffer from insomnia. The National Sleep Association singles out pain as one of the leading causes of sleep disorders. The article discusses a typical clinical case of the combination and interaction of chronic pain syndrome and insomnia. A patient with acute back pain developed a sleep disorder for which therapy was not carried out. The prescribed standard therapy for back pain, which included a non-steroidal anti-inflammatory drug, muscle relaxant, made it possible to relieve pain in a short time. However, the patient's insomnia not only persisted, but also progressed, which led to the appearance of symptoms of asthenia in the form of fatigue, irritability, decreased performance, and ultimately significantly reduced the quality of life. In order to normalize sleep, the patient was prescribed a histamine H1 receptor blocker from the ethanolamine group, namely the drug Doxylamine. Follow-up observation for 1 year showed no exacerbation of back pain and sleep disturbances. In the treatment of patients with chronic back pain, it is necessary to pay attention to the presence of sleep disturbances and provide appropriate therapy. Today, three groups of hypnotics are used in clinical practice: melatonin receptor agonists (insufficient effectiveness in acute sleep disorders), benzodiazepines (addictive and addictive), and antihistamines. The modern drug Doxylamine belongs to the group of antihistamine hypnotics, has a good efficacy and safety profile and is included in the domestic recommendations for the treatment of insomnia.

Keywords: pain, back pain, insomnia, sleep disturbance, doxylamine

For citation: Kochergina O.S., Rakhmatullina E.F., Gubeev B.E. Sleep disorders and their correction in patients with chronic back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):201–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-201-207>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине (БС) является актуальной проблемой клинической медицины в связи с ее широкой распространенностью, снижающей трудоспособность и в части случаев приводящей человека к инвалидности. Эта ситуация придает проблеме не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1–9]. Об этом свидетельствует показатель лет, прожитых с ограничением жизнедеятельности (Years Lived with Disability), который для синдрома БС за 20 лет увеличился на 54% [10–12]. Актуальность проблемы подчеркивает тот факт, что ВОЗ определила 2000–2010 гг. как декаду борьбы с заболеваниями костей и суставов. В результате исследований, проведенных в этот период, планировалось снижение заболеваемости и повышение эффективности лечения. Однако существенного прорыва в данном направлении не произошло. По данным различных авторов, БС составляет от 40 до 88% всех случаев неспецифической скелетно-мышечной боли (СМБ) [4, 6, 12–17]. Источниками этого болевого синдрома могут являться различные структуры: межпозвонковые суставы, связки, мышцы, фасции, межпозвонковые диски (МПД), спинномозговые корешки, крестцово-подвздошные суставы (КПС) [4, 6, 13–15]. Таким образом, при БС может развиваться как ноцицептивная, нейропатическая боль, так и их сочетание (смешанная боль).

В повседневной практике врача-невролога при первом обращении больного важно оценить характер боли, т.к. это определяет дальнейшую тактику лечения. На первом этапе оказания помощи обязательным является назначение НПВС с учетом имеющихся у пациента коморбидных состояний (патология ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, свертывающей системы крови, прием лекарственных препаратов и т.д.). При наличии диско-радикулярного конфликта обязательным является назначение габапентинов или прегабалинов, подавляющих нейропатическую боль [18]. Любой болевой синдром сопровождается тоническим напряжением мышц на уровне очага поражения, что требует назначения миорелаксантов. Длительность курса медикаментозной терапии определяется степенью тяжести имеющейся клинической симптоматики. С нашей точки зрения, необходимым дополнением терапии острого и хронического болевого синдрома в спине следует считать применение методов физиотерапии, мануальной терапии, локальной инъекционной терапии [19]. Использование мануальной терапии при развитии болевого синдрома в спине вследствие функциональных блокад межпозвонковых суставов, крестцово-подвздошного сустава позволяет устранить острый болевой синдром в короткие сроки. Одним из важных методов лечения и профилактики повторных обострений является ЛФК, цель которой – формирование оптимального двигательного стереотипа пациента, адаптированного к бытовым и про-

фессиональным нагрузкам. В последнее время большое внимание уделяется когнитивно-поведенческой терапии как при острой, так и при хронической боли. Основанием для введения этого метода в комплекс терапии болевых синдромов в спине являются результаты многочисленных исследований, которые четко доказали влияние боли на развитие нарушений психоэмоциональной сферы и хронизации процесса [20–23].

Таким образом, боль – неприятно окрашенное эмоциональное ощущение – заставляет пациента как можно быстрее обратиться к врачу, т.к. снижается качество жизни, нарушается работоспособность, возникают ограничения в повседневной деятельности. Чувство боли всегда сопровождается беспокойством, тревогой, опасениями за свое здоровье, иногда даже жизнь. За короткий период времени амбулаторного приема врач должен не только собрать анамнез, осмотреть больного, но и выяснить этиологию развившегося страдания, с тем чтобы назначить целенаправленную адекватную терапию. Поэтому очень часто сопутствующие болевому синдрому нарушения остаются за рамками приема поликлинического врача.

Одним из таких нарушений является инсомния, причем у пациентов имеются как пресомнические, интрасомнические, так и постсомнические расстройства, появляющиеся уже в дебюте болевого синдрома в спине. Такая ситуация приводит, в свою очередь, к нарушению бодрствования, снижению качества жизни, развитию астенического синдрома со всеми вытекающими из этого последствиями. В связи с этим одним из актуальных научных направлений является изучение нарушений сна при болевых синдромах в спине [24, 25]. По данным разных авторов, распространенность инсомнии при хроническом болевом синдроме диагностируется почти у половины пациентов [26, 27], что необходимо учитывать при выборе тактики лечения. Основанием для этого является мнение о том, что взаимоотношения «сон – боль» являются двусторонними, т.е. можно сказать, что в этом случае развивается порочный круг поддержания интенсивной боли и инсомнических расстройств. Такая ситуация, в свою очередь, способствует хронизации БС и снижает эффективность лечения [28–30]. Также отмечено, что у больных с хронической неспецифической БС инсомнические расстройства отмечаются в 2,4 раза чаще, чем в популяции, при этом они усиливают боль, способствуют развитию депрессии, что, как известно, является одним из факторов хронизации боли [26, 31–36]. Что касается полисомнографических исследований при хронической БС, то таких работ на данный момент явно недостаточно. Так, в последних работах было показано, что у пациентов с хронической болью при полисомнографии были обнаружены пресомнические расстройства у 25%, интрасомнические – у 48% и у 17% – постсомнические [37]. Разнонаправленные исследования свидетельствуют об уменьшении длительно-

сти дельта-сна при болевом синдроме, о возможности общих механизмов формирования бессонницы и центральной сенситизации [38]. В качестве иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Н. 45 лет обратилась по поводу жалоб на интенсивные боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (ПКОП), достигающие 8–9 баллов по ВАШ, ноющего, ломящего характера. Боль ограничивает движения (наклоны, повороты), провоцируется статодинамическими нагрузками, переменой положения тела, даже при попытке повернуться в кровати боль резко усиливается. В покое боль унышается до 4–5 баллов. Обострение возникло 3 дня назад после незначительной физической нагрузки.

Сопутствующие жалобы: нарушение сна – не может быстро заснуть, частые ночные пробуждения, дневная сонливость. Беспокоит также быстрая утомляемость, раздражительность, снижение работоспособности, Соматический статус не отягощен.

Анамнез болезни. Впервые боли в ПКОП возникли в возрасте 42 лет после подъема тяжести. Обратилась к врачу, выставлен диагноз «люмбалгия, мышечно-тоническая форма». Назначена комплексная терапия, которая включала нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), миорелаксант, физиотерапевтические методики. На высоте боли (7–8 баллов по ВАШ) нарушился сон, т.к. любое движение в кровати вызывало усиление боли и, соответственно, пробуждение. Болевой синдром был купирован через 3 нед., а нарушения сна в виде интрасомнических расстройств сохранились. Целенаправленной терапии по этому поводу пациентка не получала. В последующем БС повторялись в среднем один раз в 6 мес., различной интенсивности и длительности, каждый раз проводилось стандартное вышеописанное лечение. В межприступном периоде прогрессировали нарушения сна: присоединилось нарушение засыпания, появился страх бессонницы, дневная сонливость. Постепенно присоединились симптомы астении в виде утомляемости, раздражительности, снижения работоспособности, что существенно снижало качество жизни в межприступном периоде и усиливало обострения болевого синдрома, т.е. имело прогрессирующий характер. Однако к врачу по этому поводу пациентка не обращалась и лечения не получала.

Объективный статус на момент обращения. В неврологическом статусе очаговой патологии нет. Эмоциональная лабильность. Физиологические изгибы позвоночника уплощены. Ограничен наклон вперед из-за боли – не достает до пола кончиками пальцев 20 см. Боль усиливается до 9–10 баллов в момент разгибания. Также из-за боли ограничены наклоны в стороны и ротация позвоночника. Уплощен поясничный лордоз. Расширена венозная сеть на уровне крестца, отечность правого крестцово-подвздошного сустава (КПС). Болезненность при пальпации позвоночно-двигательных сегментов LIII-LIV-LV-SI и КПС D > S. Тоническое напряжение паравerteбральных мышц 3-й степени на поясничном уровне. Болезненность квадратной

мышцы поясницы. Миофасциальные триггерные зоны (МФТЗ) в средней и большой ягодичной мышцах. Положительный симптом опережения справа. Положительный симптом Ласега с 45° из-за усиления боли в ПКОП. Походка антальгическая.

По Шкале оценки боли, функционального и экономического состояния при хронической БС пациентка набрала 7 баллов, по Эпвортской шкале сонливости – 14 баллов, а по анкете оценки ночного сна по А.М. Вейну – 17 баллов.

На МРТ ПКОП – протрузии дисков LIII-LIV-LV до 4–5 мм без компрессии корешков, грыжа межпозвонокового диска LV-SI без компрессии корешков, спондилез, спондилоартроз поясничных ПДС, ширина позвоночного канала 18 мм. Общие анализы крови и мочи – без патологии. Заключение гинеколога – патологии не выявлено.

Диагноз «люмбосакральгия, обусловленная дегенеративно-дистрофическими изменениями поясничных ПДС, осложненная мышечно-тоническим и нейродистрофическим синдромами с наличием МФТЗ в большой и средней ягодичных мышцах на фоне функциональной блокады правого КПС. Стойкий болевой синдром, обострение, этап стационарный. Хроническое рецидивирующее течение. Хроническая инсомния средней степени тяжести».

Пациентке было проведено следующее лечение: НПВС, миорелаксант, противоотечная терапия, СМТ в анальгезирующем режиме. Мануальная терапия для снятия функциональной блокады КПС и массаж назначены на фоне снижения интенсивности болевого синдрома до 5 баллов по ВАШ. С целью нормализации сна пациентке впервые было назначено снотворное средство Валокордин-Доксиламин 22 капли за 30 мин до сна. Пациентка принимала препарат в этой дозе в течение 2–3 дней, улучшился процесс засыпания, но частота ночных пробуждений сохранялась. Доза была увеличена до 44 капель на 5 дней, затем снижена до средней терапевтической, которую она принимала в течение последующих 14 дней, что способствовало нормализации сна, уменьшению дневной сонливости. Купирование болевого синдрома было достигнуто на 10-й день, но при физической нагрузке еще ощущался дискомфорт в области правого КПС и появление боли при резких движениях до 1–2 баллов по ВАШ в ПКОП. Были рекомендованы индивидуальные занятия лечебной физкультурой с целью формирования оптимального двигательного стереотипа и прием Валокардина-Доксиламин с постепенным снижением дозы. При возникновении стрессовых ситуаций и появлении острого болевого синдрома рекомендован однократный прием.

На повторном осмотре спустя 3 мес. пациентка жалоб не предъявляет, отмечает нормализацию сна, исчезновение дневной сонливости и раздражительности, в целом – улучшение качества жизни, что подтверждается при повторном заполнении опросников по боли и нарушению сна.

Катамнестическое наблюдение продемонстрировало отсутствие обострений БС и нарушений сна в течение 1 года, приверженность пациентки к проведению ЛФК. Также она отметила, что применение Валокардина-Доксиламин в дозе 22 капли однократно при стрессовых расстройствах позволяет предупредить нарушения сна.

ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых людей общая длительность сна независимо от возраста и пола составляет от 6 до 9 ч/сут. В то же время у пациентов с хроническим болевым синдромом различной этиологии не только уменьшается продолжительность сна примерно на 1 ч, но и происходит его фрагментация, что клинически выражается в бессоннице, повышенной утомляемости, снижении настроения, феномене дневной усталости [37–41]. Изменение архитектуры сна при хроническом болевом синдроме заключается в трехкратной смене циклов быстрого и медленного сна, в то время как у здоровых людей происходит четырех-, шестикратная смена [42]. В эксперименте было показано, что инсомния не только повышает болевую чувствительность, но и препятствует аналгетическому действию эндогенных и экзогенных опиоидов, а также влияет на процессы хронизации болевого синдрома [43–46]. Вышесказанное еще раз подчеркивает актуальность своевременного выявления и адекватной терапии нарушений сна у пациентов с БС.

Комплексный подход лечения инсомнии включает как медикаментозные препараты, которые дают быстрый результат, так и психотерапевтические методики, приводящие к более стойкому эффекту. Одним из действенных и хорошо изученных снотворных препаратов является доксиламин сукцинат [47–50]. Валокордин-Доксиламин относится к клинко-фармакологической группе снотворных и седативных препаратов и содержит в своем составе доксиламин сукцинат в дозе 25 мг в 1 мл раствора, что соответствует 22 каплям. Препарат принимается по 22–44 капли за 30 мин до сна. Жидкая форма препарата, по сравнению с таблетированной, позволяет при необходимости более гибко подбирать дозировку для каждого конкретного пациента в зависимости от тяжести инсомнии. Механизм действия Валокордина-Доксиламина связан с подавлением гистаминовых рецепторов, что снижает активность гистаминергической системы, и клинически развивается сонливость [51]. Важным

является и тот факт, что Валокордин-Доксиламин не оказывает отрицательного действия на циркадные ритмы и физиологические фазы нормального сна, при этом улучшается качество сна и увеличивается его продолжительность. Хорошая биодоступность, относительно длительный период полувыведения (10 ч), отсутствие риска формирования зависимости позволяют широко использовать Валокордин-Доксиламин в клинической практике [52]. Эффективность и безопасность препарата у коморбидных пациентов различных возрастных групп показана в ряде обзорных работ [53, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае у пациентки на фоне хронически-рецидивирующего болевого синдрома развились инсомнические расстройства, которые, постепенно прогрессируя, привели к расстройству бодрствования, нарушениям в психоэмоциональной сфере, что, в свою очередь, поддерживало интенсивность и длительность болевого синдрома, несмотря на проводимое противоболевое лечение. Присоединение к терапии снотворного препарата способствовало более быстрому купированию боли, нормализации цикла «сон – бодрствование» и в конечном итоге повышению качества жизни.

Таким образом, хронический болевой синдром и инсомния являются двумя сторонами одной медали, взаимно потенцируя отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Необходимо активно выявлять инсомнические расстройства и проводить адекватную терапию. Современный препарат доксиламин включен в современные рекомендации по лечению инсомнии, обладает хорошей переносимостью, имеет высокий профиль эффективности и безопасности, не вызывая привыкания и зависимости.



Поступила / Received 15.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.10.2021

Принята в печать / Accepted 12.10.2021

Список литературы

- Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая люмбалгия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):101–109. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424742.html>. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
- Ахметов Б.Х., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Губеев Б.Э. Боли в нижней части спины: нюансы диагностики. *Практическая медицина*. 2014;(2):17–20. Режим доступа: <https://docs.yandex.ru/docs/view?url=yadisk-public%3A%2F%2FmLift5nHzCJlfc2jnrF778JO%2FYlkatOCW07hpVDQ%3D&name=ПМ%20№2%20псих4Б%20СРЕФ.pdf&nosw=1>.
- 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>.
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. М.; 2018. 200 с. Режим доступа: https://static-ru.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
- Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Губеев Б.Э. Грыжа диска: мифы и реальность. *Практическая медицина*. 2017;1(102):101–103. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28879846>.
- Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A., Louw Q., Ferreira M.L., Genevay S. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X).
- Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H., Cote P., Haldeman S. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. 2018;27(6 Suppl.):796–801. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5432-9>.
- Clark S., Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet*. 2018;391(10137):2302. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30725-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30725-6).
- Buchbinder R., van Tulder M., Oberg B., Costa L.M., Woolf A., Schoene M. et al. Low back pain: a call for action. *The Lancet*. 2018;391(10137):2384–2388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30488-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30488-4).
- James S., Abate D., Abate K., Abay S., Abbafati C., Abbasi N. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли*. 2015;40(3-4):11–18. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
- Бахтадзе М.А., Лусникова И.В., Канаев С.П., Расстригин С.Н. Боль в нижней части спины: какие шкалы и опросники выбрать? *Российский журнал боли*. 2020;18(1):22–28. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/Rossiiskii-zhurnal-boli/2020/1/downloads/ru/1221906782019011022>.
- 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>.
15. Urits I., Burshtein A., Sharma M., Testa L., Gold P.A., Orhurhu V. et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Pain and Headache Reports*. 2019;23:23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>.
 16. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363–370. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102013440508>.
 17. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *The Lancet*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
 18. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;(4):5–41. <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>.
 19. Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Девликамова Ф.И. Хроническая скелетно-мышечная боль в практике невролога. *Медицинский совет*. 2021;(2):22–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-22-28>.
 20. Парфенов В.А., Парфенова Е.В. Вопросы терапии хронической неспецифической люмбагии. *Медицинский совет*. 2020;(8):46–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-46-52>.
 21. Henschke N., Ostelo R.W., van Tulder M.W., Vlaeyen J.W., Morley S., Assendelft W.J., Main C.J. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(7):CD002014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002014.pub3>.
 22. Richmond H., Hall A.M., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., HoxeyThomas 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>.
 23. 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>.
 24. Тардов М.В., Полуэктов М.Г. Нарушения сна при хронических болевых синдромах. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;4(2):107–112. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811842107>.
 25. Решетняк В.К. Взаимовлияние боли и сна. *Российский журнал боли*. 2013;(2):42–48. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/39%2013.pdf>.
 26. Парфенов В.А., Головачева В.А. Диагностика и лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):155–159. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000315>.
 27. 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>.
 28. 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>.
 29. Engstrom M., Hagen K., Bjork M.H., Stovner L.J., Sand T. Sleep quality and arousal in migraine and tension-type headache: the headache-sleep study. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(198):47–54. <https://doi.org/10.1111/ane.12237>.
 30. Rains J.C., Davis R.E., Smitherman T.A. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):520. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0520-2>.
 31. Kikuchi H., Yoshiuchi K., Yamamoto Y., Komaki G., Akabayashi A. Does sleep aggravate tension-type headache? An investigation using computerized ecological momentary assessment and actigraphy. *Biopsychosoc Med*. 2011;5:10. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-5-10>.
 32. Mork P.J., Nilsen T.I. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):281–284. <https://doi.org/10.1002/art.33346>.
 33. Aili K., Nyman T., Svartengren M., Hillert L. Sleep as a predictive factor for the onset and resolution of multi-site pain: a 5-year prospective study. *Eur J Pain*. 2015;19(3):341–349. <https://doi.org/10.1002/ejp.552>.
 34. Bonvanie I.J., Oldehinkel A.J., Rosmalen J.G., Janssens K.A. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*. 2016;157(4):957–963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>.
 35. Bigatti S.M., Hernandez A.M., Cronan T.A., Rand K.L. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):961–967. <https://doi.org/10.1002/art.23828>.
 36. 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>.
 37. Виноградов Д.К., Доронина О.Б. Особенности нарушений сна у пациентов с хронической болью в спине. *Клиническая практика*. 2019;10(2):46–52. Режим доступа: <https://www.clinpractice.ru/upload/iblock/367/367ef7a0253da1e8056de259937791d3.pdf>.
 38. de Tommaso M., Delussi M., Vecchio E., Sciricchio T., Invitto S., Livre P. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *J Headache Pain*. 2014;6(15):64. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-64>.
 39. Affleck G., Urrows S., Tennen H., Higgins P., Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996;68(2):363–368. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(96\)03226-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03226-5).
 40. Atkinson J.H., Ancoli-Israel S., Slater M.A., Garfin S.R., Gillin C. Subjective sleep disturbance in chronic back pain. *Clin J Pain*. 1998;4(4):225–232. <https://doi.org/10.1097/00002508-199812000-00007>.
 41. Mahowald M.L., Mahowald M.S. Nighttime sleep and daytime functioning (sleepiness and fatigue) in well-defined chronic rheumatic diseases. *Sleep Med*. 2000;1(3):179–193. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00029-0](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00029-0).
 42. Nascimento D.C., Andersen M.I., Hapold D.C., Nobrega N.J., Tufik S. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behav Brain Res*. 2007;178(2):216–220. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.12.016>.
 43. Bonvanie I.J., Oldehinkel A.J., Rosmalen J.G., Janssens K.A. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*. 2016;157(4):957–963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>.
 44. Okura K., Lavigne G.J., Huynh N., Manzini C., Fillipini D., Montplaisir J.Y. Comparison of sleep variables between chronic widespread musculoskeletal pain, insomnia, periodic leg movements syndrome and control subjects in a clinical sleep medicine practice. *Sleep Med*. 2008;9(4):352–361. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.07.007>.
 45. Drewes A., Arendt-Nielsen L. Pain and sleep in medical diseases: interactions and treatment possibilities. *Sleep Res Online*. 2001;4(2):67–76. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/279564160>.
 46. Панкова Н.Б., Крупина В.Н., Графова В.С., Смирнова В.С., Орлова И.Н., Хлебникова Н.Н. и др. Изменение структуры дневного сна и спектральных показателей электрической активности головного мозга при развитии неврогенного болевого синдрома у крыс. *Российский журнал боли*. 2006;(3):16–22. Режим доступа: <https://istina.msu.ru/publications/article/51110683>.
 47. Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(12):8–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nevrokhimicheskie_mekhanizmy_regulyatsii_sna_i_boдрствovaniya_rol_blokatorov_gistaminovykh_retseptor.html.
 48. Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В. Хроническая инсомния в клинической практике терапевта. *РМЖ*. 2008;16(5):259–266. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_insomniya_v_klinicheskoy_praktike_terapevta.
 49. Оковитый С.В., Титович И.А. Фармакологические принципы терапии инсомнии. *Медицинский совет*. 2018;(6):26–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-26-32>.
 50. Левин Я.И. Сон, инсомния, доксилламин (Донормил). *РМЖ*. 2007;15(10):850–855. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil.
 51. Bakker R.A., Nicholas M.W., Smith T.T., Burstein E.S., Hacksell U., Timmerman H. et al. In vitro pharmacology of clinically used central nervous system-active drugs as inverse H(1) receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(1):172–179. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.118869>.
 52. Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния в практике терапевта: роль доксилламина. *Медицинский совет*. 2020;(2):45–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
 53. Шавловская О.А. Применение препарата Донормил (доксилламин) в клинической практике. *РМЖ*. 2011;(30):1877–1883. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_Donormil_doksilamin_v_klinicheskoy_praktike.
 54. Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике. *Медицинский совет*. 2019;(6):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.

References

1. Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):101–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
2. Podchufarova E.V., Yakho N.N. *Back pain*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19553918>.
3. Akhmetov B.Kh., Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Gubeev B.E. Pain in the Lower Back: the Nuances of the Diagnosis. *Prakticheskaya meditsina* = *Practical Medicine*. 2014;(2):17–20. (In Russ.) Available at: <https://docs.yandex.ru/docs/view?url=ya-disk-public%3A%2F%2FmLift5nH2CJlfc2jnraF7780JO%2FYlkatOCJwO7hpVDQ%3D&name=PM%20N%2020psix%4B%20CPEF.pdf&nosw=1>.
4. 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>.
5. Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Pain in the lumbar region*. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.) Available at: https://static-ru.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.

6. Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Gubeev B.E. Disc hernia: myths and reality. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2017;1(102):101–103. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28879846>.
7. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A., Louw Q., Ferreira M.L., Genevay S. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X).
8. Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H., Cote P., Haldeman S. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. 2018;27(6 Suppl.):796–801. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5432-9>.
9. Clark S., Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet*. 2018;391(10137):2302. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30725-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30725-6).
10. Buchbinder R., van Tulder M., Oberg B., Costa L.M., Woolf A., Schoene M. et al. Low back pain: a call for action. *The Lancet*. 2018;391(10137):2384–2388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30488-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30488-4).
11. James S., Abate D., Abate K., Abay S., Abbafati C., Abbasi N. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
12. Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2015;40(3-4):11–18. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
13. Bakhtadze M.A., Lusnikova I.V., Kanaev S.P., Rasstrigin S.N. Low back pain: which scales and questionnaires are preferable? *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2020;18(1):22–28. (In Russ.) Available at: <https://www.mediaphera.ru/issues/Rossiiskii-zhurnal-boli/2020/1/downloads/ru/1221906782019011022>.
14. 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>.
15. Urits I., Burshtein A., Sharma M., Testa L., Gold P.A., Orhurhu V. et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Pain and Headache Reports*. 2019;23:23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>.
16. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363–370. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102013440508>.
17. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *The Lancet*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
18. Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic pain: clinical recommendations for the diagnosis and treatment of the Russian society for the study of pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2018;4(5):5–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>.
19. Khaibullina D.Kh., Maksimov Y.N., Devikamova F.I. Chronic musculoskeletal pain in neurological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;2(2):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-22-28>.
20. Parfenov V.A., Parfenova E.V. Issues of therapy of chronic non-specific lumbodinia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;8(4):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-46-52>.
21. Henschke N., Ostelo R.W., van Tulder M.W., Vlaeyen J.W., Morley S., Assendelft W.J., Main C.J. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(7):CD002014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002014.pub3>.
22. Richmond H., Hall A.M., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., HoxeyThomas 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>.
23. Knerl 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>.
24. Tardov M.V., Poluektov M.G. Sleep disorders in chronic pain syndromes. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;4(2):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811842107>.
25. Reshetnyak V.K. Interconnection between pain and sleep. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2013;2(4):42–48. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/39%2013.pdf>.
26. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(8):155–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000315>.
27. Mathias J.L., Cant M.L., Burke A.L. 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>.
28. 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>.
29. Engstrom M., Hagen K., Bjork M.H., Stovner L.J., Sand T. Sleep quality and arousal in migraine and tension-type headache: the headache-sleep study. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(198):47–54. <https://doi.org/10.1111/ane.12237>.
30. Rains J.C., Davis R.E., Smitherman T.A. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):520. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0520-2>.
31. Kikuchi H., Yoshiuchi K., Yamamoto Y., Komaki G., Akabayashi A. Does sleep aggravate tension-type headache? An investigation using computerized ecological momentary assessment and actigraphy. *Biopsychosoc Med*. 2011;5:10. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-5-10>.
32. Mork P.J., Nilsen T.I. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):281–284. <https://doi.org/10.1002/art.33346>.
33. Aili K., Nyman T., Svartengren M., Hillert L. Sleep as a predictive factor for the onset and resolution of multi-site pain: a 5-year prospective study. *Eur J Pain*. 2015;19(3):341–349. <https://doi.org/10.1002/ejp.552>.
34. Bonvanie I.J., Oldehinkel A.J., Rosmalen J.G., Janssens K.A. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*. 2016;157(4):957–963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>.
35. Bigatti S.M., Hernandez A.M., Cronan T.A., Rand K.L. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):961–967. <https://doi.org/10.1002/art.23828>.
36. 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>.
37. Vinogradov D.K., Doronina O.B. Characteristics of Sleep Disorders in Patients with Chronic Back Pain. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2019;10(2):46–52. (In Russ.) Available at: <https://www.clinpractice.ru/upload/iblock/367/367ef7a0253da1e8056de259937791d3.pdf>.
38. de Tommaso M., Delussi M., Vecchio E., Sciricchio T., Invitto S., Livre P. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *J Headache Pain*. 2014;6(15):64. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-64>.
39. Affleck G., Urrows S., Tennen H., Higgins P., Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996;68(2):363–368. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03226-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03226-5).
40. Atkinson J.H., Ancoli-Israel S., Slater M.A., Garfin S.R., Gillin C. Subjective sleep disturbance in chronic back pain. *Clin J Pain*. 1998;4(4):225–232. <https://doi.org/10.1097/00002508-199812000-00007>.
41. Mahowald M.L., Mahowald M.S. Nighttime sleep and daytime functioning (sleepiness and fatigue) in well-defined chronic rheumatic diseases. *Sleep Med*. 2000;1(3):179–193. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00029-0](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00029-0).
42. Nascimento D.C., Andersen M.I., Hapolide D.C., Nobrega N.J., Tufik S. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behav Brain Res*. 2007;178(2):216–220. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.12.016>.
43. Bonvanie I.J., Oldehinkel A.J., Rosmalen J.G., Janssens K.A. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*. 2016;157(4):957–963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>.
44. Okura K., Lavigne G.J., Huynh N., Manzini C., Fillipini D., Montplaisir J.Y. Comparison of sleep variables between chronic widespread musculoskeletal pain, insomnia, periodic leg movements syndrome and control subjects in a clinical sleep medicine practice. *Sleep Med*. 2008;9(4):352–361. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.07.007>.
45. Drewes A., Arendt-Nielsen L. Pain and sleep in medical diseases: interactions and treatment possibilities. *Sleep Res Online*. 2001;4(2):67–76. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/279564160>.
46. Pankova N.B., Krupina N.A., Grafova V.N., Smirnova V.S., Orlova I.N., Khebnikova N.N. et al. Features of spectral rearrangements of electrical activity in brain structures of rats with and without neurogenic pain syndrome with underlying dopamine-dependent depressive state. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2006;3(3):16–22. (In Russ.) Available at: <https://istina.msu.ru/publications/article/51110683>.
47. Kovalzon V.M., Strygin K.N. Neurochemical mechanisms of sleep-wake regulation: the role of histamine receptors blockers in the treatment of insomnia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013;12(8):8–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nevrohimicheskie_mekhanizmy_regulyatsii_sna_i_bodrstvovaniya_ro_blokatorov_gistaminovykh_retseptorov.html.
48. Babak S.L., Golubev L.A., Gorbunova M.V. Chronic insomnia in the clinical practice of the therapist. *RMJ*. 2008;16(5):259–266. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_insomniya_v_klinicheskoy_praktike_terapevta.
49. Okovityi S.V., Titovich I.A. Pharmacotherapy treatment principles for insomnia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;6(2):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-26-32>.
50. Levin Ya.I. Sleep, insomnia, doxylamine (Donormil). *RMJ*. 2007;15(10):850–855. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil.
51. Bakker R.A., Nicholas M.W., Smith T.T., Burstein E.S., Hacksell U., Timmerman H. et al. In vitro pharmacology of clinically used central nervous system-active drugs as inverse H(1) receptor agonists.

- J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(1):172–179. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.118869>.
52. Burchakov D.I., Tardov M.V. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(2):45–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
 53. Shavlovskaya O.A. The use of the drug Donormil (doxylamine) in clinical practice. *RMJ.* 2011;(30):1877–1883. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_Donormil_doksilamin_v_klinicheskoy_praktike.
 54. Kurushina O.V., Barulin A.E., Bagirova D.Ya. Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(6):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.

Информация об авторах:

Кочергина Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; yukon0702@yandex.ru
Рахматулина Эльза Фагимовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; elsa2109@mail.ru
Губеев Булат Эдуардович, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; bulat.g@list.ru

Information about the authors:

Olga S. Kochergina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yukon0702@yandex.ru
Elza F. Rakhmatullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; elsa2109@mail.ru
Bulat E. Gubeev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; bulat.g@list.ru

Мелоксикам в терапии болевого синдрома у пациентов с коморбидными заболеваниями

О.А. Шавловская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, shavlovskaya@1msmu.ru

И.А. Бокова², <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>, ire08@mail.ru

Н.И. Шавловский², <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>, mr.llyt@mail.ru

¹ Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурмановский переулок, 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

Вопрос безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов связан с высокой частотой развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистых рисков. У пациентов с болевым синдромом в нижней части спины и при остеоартрите, как правило, наблюдаются коморбидные заболевания, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, заболевания желудочно-кишечного тракта, что существенно затрудняет назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Основным ориентиром в назначении НПВП служит избирательная способность ингибировать циклооксигеназу-1 и -2 (ЦОГ-1, ЦОГ-2). Соотношение активности НПВС при блокировании ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности, и чем выше селективность НПВП, тем ниже его токсичность. Например, величина соотношения ЦОГ-1/ЦОГ-2 у мелоксикама составляет 0,33, у диклофенака – 2,2, у теноксикама – 15, у пироксикама – 33, у индометацина – 107. К преимущественно селективным ЦОГ-2 НПВП относится мелоксикам, который обладает незначительным влиянием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), наименьшим относительным риском (ОР) развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Терапевтическая эффективность мелоксикама сопоставима с пироксикамом и диклофенаком. В ряде исследований показана высокая эффективность мелоксикама как при пероральном (п/о) назначении (7,5–15 мг/с), так и при внутримышечном (в/м) введении (1,5 мл), а также при введении в триггерные зоны. Как п/о, так и инъекционная форма мелоксикама обладает минимальными проявлениями нежелательных явлений в отношении влияния на ЖКТ и при отсутствии местной реакции в зоне инъекции. Препарат может быть рекомендован в качестве комбинированной терапии и назначаться в монотерапии.

Ключевые слова: болевой синдром, боль в нижней части спины, остеоартрит, коморбидные заболевания, артериальная гипертензия, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, Мовалис

Для цитирования: Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И. Мелоксикам в терапии болевого синдрома у пациентов с коморбидными заболеваниями. *Медицинский совет*. 2021;(19):209–215. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-209-215>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Meloxicam in pain syndrome treatment of comorbid diseases patients

Olga A. Shavlovskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, shavlovskaya@1msmu.ru

Irina A. Bokova², <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>, ire08@mail.ru

Nikita I. Shavlovskiy², <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>, mr.llyt@mail.ru

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

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

Abstract

The issue nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use safety is associated with a high frequency of adverse events (AEs) from the gastrointestinal tract and cardiovascular risks. Patients with lower back pain (LBP) and osteoarthritis (OA), as a rule, have comorbid diseases, such as arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), gastrointestinal tract (GIT) diseases, which significantly complicates the appointment of NSAIDs. The main guideline in NSAIDs appointment is the selective ability to inhibit cyclooxygenase-1 and -2 (COX). The ratio of the activity of NSAIDs when blocking COX-1/COX-2 allows us to judge their potential toxicity. And, then higher the selectivity of NSAIDs, then lower its toxicity. For example, the ratio of COX-1/COX-2 in meloxicam is 0.33, diclofenac – 2.2, tenoxicam – 15, piroxicam – 33, indomethacin – 107. To the predominantly selective COX-2 NSAIDs include meloxicam, which has little effect on the GIT, the lowest relative risk (RR) of complications from the cardiovascular system (CVS). The therapeutic efficacy of meloxicam is comparable to piroxicam and diclofenac. A number of studies have shown the high efficacy of meloxicam, both with per oral (p/o) administration (7.5–15 mg/d), and with intramuscular (i/m) administration (1.5 ml), and when injected into trigger zones. Both with p/o and the injectable form of meloxicam has minimal GIT AEs and absence local reaction in the injection area. The drug can be recommended both as a combination therapy and prescribed in monotherapy.

Keywords: pain syndrome, lower back pain, osteoarthritis, comorbid diseases, arterial hypertension, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, movalis

For citation: Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I. Meloxicam in pain syndrome treatment of comorbid diseases patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):209–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-209-215>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из универсальных групп лекарственных препаратов (ЛП), обладающих симптом-модифицирующим действием в терапии болевых синдромов различной локализации, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они уменьшают выраженность воспалительных процессов, обладают анальгезирующим и антипиретическим действием.

Основное анальгетическое действие НПВП определяется их способностью ингибировать циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевые ферменты синтеза простагландинов, обладающих мощными провоспалительными и гипералгезическими свойствами [1]. Вопрос безопасности применения НПВП напрямую касается ЦОГ, ингибирование которого связано с риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (НПВП-гастропатий, кровотечений, при ингибировании ЦОГ-1) и сердечно-сосудистой системы (ССС) (увеличение кардиоваскулярных рисков, при ингибировании ЦОГ-2), что вносит определенные сложности выбора НПВП для лечения каждого конкретного пациента [2]. Именно соотношение активности НПВС при блокировании ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Для сравнения: величина соотношения ЦОГ у мелоксикама составляет 0,33, у диклофенака – 2,2, у теноксикама – 15, у пироксикама – 33, у индометацина – 107 [2].

Риск развития осложнений в верхних отделах ЖКТ оценивали по данным систематического обзора и мета-анализа наблюдательных клинических исследований (КИ), проведенных с 1 января 1980 г. по 31 мая 2011 г. в рамках проекта SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) [3]. Анализу подверглись 2 984 статьи и 59 абстрактов, из них отобраны 28 КИ, в которых оценивали относительные риски (ОР) развития ЖКТ-осложнений при назначении НПВП с низкими показателями (ниже 2: ацеклофенак, целекоксиб, ибупрофен), средними (2 – менее 4: рофекоксиб, сулиндак, диклофенак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен), высокими (4–5: теноксикам, напроксен, индометацин, дифлунизал) и очень высокими (более 5: пироксикам, кеторолак, азапропазон). Результаты метаанализа подтвердили вариабельность ОР среди отдельных НПВП: самые низкие ОР наблюдались при применении ацеклофенака, целекоксиба, ибупрофена, самые высокие – пироксикама, кеторолака и азапропазона, промежуточные ОР (от 2 до 4) наблюдались для остальных НПВП (рофекоксиб, сулиндак, диклофенак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен, теноксикам, напроксен, индометацин и дифлунизал). Сделан вывод [3]: использование высоких суточных доз отдельных НПВП связано с 2–3-кратным увеличением ОР

развития ЖКТ-осложнений по сравнению с назначением низких средних доз. По другим данным, ОР НПВС-ассоциированной гастропатии возрастает в ряду: мелоксикам → парацетамол → диклофенак → напроксен → ибупрофен → кеторолак и кетопрофен [1].

ВЫБОР «ПРАВИЛЬНОГО» НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

Основные положения по рациональному использованию НПВП сформулированы в клинических рекомендациях специалистами Ассоциации ревматологов России, РОИБ, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины [4]. Основной акцент в них сделан на оценку риска развития возможных нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ, поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности повышение риска «кардиоваскулярных катастроф», что существенно отличается при использовании разных НПВП.

В современных российских рекомендациях [4], в случае если у больного имеется очень высокий риск развития осложнений со стороны ССС, таких как перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, ишемический инсульт (ИИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2-го типа (СД2) с поражением органов-мишеней, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) более II функционального класса по Нью-Йоркской классификации (New York Heart Association classification, NYHA), следует избегать назначения любых НПВП, при умеренном/высоком риске – НПВП с наименьшим риском развития осложнений со стороны ССС [5].

В лечении пациентов с хронической неспецифической БНЧС эффективно комбинированное, междисциплинарное лечение, которое включает образовательную программу, психологические методы, лечебную гимнастику, физическую активность и оптимальную фармакотерапию [6].

ФОКУС НА МЕЛОКСИКАМ

Мелоксикам относится к преимущественно селективным ЦОГ-2 НПВП¹, который ингибирует ЦОГ-2 в три раза сильнее ЦОГ-1 [7]. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет

¹ Мелоксикам. Инструкция по применению лекарственного препарата. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2229.htm.

40–50% от уровня в плазме уже через час после однократного перорального приема. Концентрация препарата в синовиальной жидкости увеличивается в зависимости от степени выраженности локального суставного воспаления. При приеме внутрь концентрация мелоксикама стабилизируется только на 3–4-й день, что удлиняет сроки проявления клинического эффекта [8].

Уже в ранних крупномасштабных клинических исследованиях MELISSA (Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment) [9], в котором показана эффективность мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут ($n = 4\ 320$), сопоставимая с пироксикамом в дозе 20 мг/сут ($n = 4\ 336$), и SELECT (Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies), где также показан сопоставимый терапевтический эффект мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут ($n = 4\ 635$) с диклофенаком в дозе 100 мг/сут ($n = 4\ 688$), доказана эффективность в лечении остеоартрита (ОА) [10]. У пациентов, получавших мелоксикам, отмечено минимальное количество НЯ и хорошая переносимость.

В систематическом обзоре проанализирован сердечно-сосудистый риск и случаи повреждения почек при приеме мелоксикама длительно (более 90 дней) или в максимальной дозе [11]. Выявлен низкий риск возникновения артериальной гипертензии (АГ), но не выявлен высокий риск возникновения ИМ или повреждения почек. В сравнении с мелоксикамом при применении других ЛП отмечалось дозозависимое увеличение комбинированного риска в следующей последовательности: рофекоксиб > индометацин > диклофенак > целекоксиб > напроксен > ибупрофен.

При одновременном приеме мелоксикама и низких доз ацетилсалициловой кислоты оценивалось влияние мелоксикама на антитромбоцитарный эффект аспирина и сердечно-сосудистый/почечный риск [12]. В открытом рандомизированном двустороннем перекрестном исследовании приняли участие 16 добровольцев (8 мужчин, 8 женщин). Лечение проводилось по двум схемам. Схема 1: мелоксикам (15 мг) в течение 4 дней, затем аспирин (100 мг) внутрь через 2 ч после приема мелоксикама в течение дополнительных 7 дней. Забор образцов крови производили через 2, 6 и 24 ч после последней дозы. Схема 2: включала только прием аспирина (100 мг) в течение 2 дней. Пробы были взяты в одно и то же время. Начальное 4-дневное лечение мелоксикамом не оказало влияния на агрегацию тромбоцитов, но снизило уровень тромбоксана В2 в сыворотке крови на $64 \pm 19\%$.

Проведен сетевой метаанализ, в котором оценивался гастропротективный эффект селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, набуметон, этодолак) в сравнении с коксибами (целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб, люмиракоксиб) [13]. Исследование включало 36 исследований ($n = 112\ 351$). Значимых различий между селективными ингибиторами ЦОГ-2 и коксибами в отношении развития осложнений в виде язвы, симптоматической или эндоскопической язвы не выявлено. Поскольку селективные ингибиторы ЦОГ-2 и коксибы имеют сопоставимую желудочно-кишечную безопасность, то именно сер-

дечно-сосудистая безопасность становится основным фактором, влияющим на выбор наиболее подходящих ингибиторов ЦОГ-2 для пациентов.

Вот уже два десятилетия на территории России применяется мелоксикам (Мовалис®)². По результатам анализа многочисленных исследований за последние 20 лет сделан вывод, что у мелоксикама (Мовалис®) практически отсутствует негативное влияние на ССС [14]. Мовалис® не оказывает гепато- и нефротоксического эффекта при длительном применении и не влияет на развитие кардиоваскулярных рисков у пациентов с сопутствующей ИБС, не увеличивает частоту приступов стенокардии и нарушения сердечного ритма [15].

НАЗНАЧЕНИЕ МЕЛОКСИКАМА ПАЦИЕНТАМ С БОЛЯМИ В СУСТАВАХ (ОСТЕОАРТРИТ) И КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В последние годы активно обсуждается влияние НПВП на репаративные процессы в матриксе хряща при ОА. В терапии ОА мелоксикам рассматривается как ЛП с определенным структурно-модифицирующим действием, препятствуя рецидивированию и хронизации заболевания [16]. В экспериментальных исследованиях показано, что мелоксикам (Мовалис®) не оказывает отрицательного действия на метаболизм протеогликанов в эксплантате хряща человека.

В одном из КИ продемонстрирована эффективность мелоксикама у пациентов с ОА ($n = 128$) старше 70 лет [17]. На первом этапе назначали НПВП разных групп: эторикоксиб ($n = 30$) 60 мг/сут, целекоксиб ($n = 32$) 200 мг/сут, нимесулид ($n = 32$) 200 мг/сут, мелоксикам ($n = 34$) 7,5 мг/сут; на втором – немедикаментозную терапию. Пациенты ($n = 40$) из группы сравнения не получали НПВП. Среди коморбидных заболеваний наблюдалась АГ и СД2. Всем пациентам измеряли концентрацию провоспалительных факторов в сыворотке крови (интерлейкин-1, -6). В ходе исследования отмечено статистически значимое снижение уровня цитокинов, а также положительная динамика при оценке когнитивных функций. Сделан вывод: назначение НПВП у лиц пожилого возраста с ОА, СД2 и АГ оказывает положительное влияние на уровень цитокинов и опосредованно на отдельные когнитивные функции (улучшение памяти, внимания, пространственно-временной ориентации) [17].

В проведенном 12-недельном рандомизированном исследовании пациентам ($n = 143$; возраст от 18 до 65 лет) с подагрой на фоне базовой терапии аллопуринолом назначался Мовалис® [18]. Среди коморбидных заболеваний наблюдались: АГ, ИБС, ИИ в анамнезе, СД2, ХСН, ХПН. Пациентам с выраженным болевым синдромом, отеком, покраснением сустава Мовалис® вводился внутримышечно (в/м) 1,5 мл (15 мг) в течение 3 дней с последующим переходом на пероральный (п/о) прием 15 мг в день в течение 10 дней с постепенным снижением дозировки до 7,5 мг в день. Частота острых приступов подагры

² Мовалис. Инструкция по применению лекарственного препарата. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7210.htm.

на фоне комбинированной терапии по сравнению с исходным уровнем снизилась в 2,5 раза. Переносимость комбинации ЛП была хорошей, ни у одного пациента не развилось серьезных НЯ. За время лечения показатели артериального давления (АД) находились в рамках средних значений, НЯ со стороны ЖКТ не отмечено. Данные лабораторных показателей за время исследования не изменялись. Эффективность комбинированной терапии оценена пациентами как «очень хорошая» в 90,9%. Сделан вывод: отмечен хороший лечебный эффект и благоприятная переносимость сочетанной терапии подагры аллопуринолом на фоне профилактического противовоспалительного приема Мовалиса [18].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛОКСИКАМА ПРИ БОЛЯХ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Эффективность мелоксикама в купировании острой боли в нижней части спины (БНЧС) оценивалась в исследовании КАРАМБОЛЬ (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Лямбалгии), в которое вошли 2 078 пациентов (средний возраст $46,3 \pm 13,4$ года) [19, 20]. Мелоксикам назначался в/м (1,5 мл) в течение 3–5 сут. с последующим переходом на п/о прием у 86,1% больных и п/о (15 мг/сут) с начала исследования у 13,9%. Ко 2-й нед. БНЧС полностью прекратилась у 75,2% больных, средний период применения мелоксикама до купирования боли составил $8,61 \pm 5,53$ сут. НЯ наблюдались в 4,6% случаев. По результатам исследования сделан вывод: мелоксикам (15 мг/сут) является эффективным и безопасным средством для купирования острой БНЧС, его анальгетическое действие выше у молодых пациентов при первом эпизоде боли в спине и при уже имевшемся в анамнезе хорошем ответе на прием НПВП [19, 20].

В одном из исследований показана эффективность мелоксикама (Мовалис®) при в/м введении пациентам ($n = 94$) с вертеброгенным люмбоишиалгическим синдромом [21]. Пациентам 1-й группы ($n = 45$) Мовалис® вводился в триггерные точки в течение 3 дней с последующим переходом на п/о прием (15 мг/сут) в течение 20 дней; во 2-й группе ($n = 28$) Мовалис® вводился в/м в течение 3 дней, далее п/о прием (15 мг/сут) в течение 20 дней; в 3-й группе ($n = 21$) НПВП не назначали. Эффективность лечения оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), вертеброневрологической симптоматике, опроснику Освестри нарушений жизнедеятельности при БНЧС, результатам стимуляционной электронейромиографии. При введении Мовалиса как в триггерные зоны, так и в/м местные НЯ не отмечались. Сделан вывод: анальгетический эффект при введении в триггерные зоны оказался выше (75,6%) по сравнению с в/м введением (64,3%) [21]. Результаты исследования свидетельствуют о низкой частоте НЯ при лечении инъекционной формой Мовалиса, показана его эффективность при ступенчатой терапии БНЧС. Отсутствие местного раздражения и очагового некроза

тканей при введении препарата в триггерные зоны является существенным преимуществом терапии.

Сравнительная оценка эффективности разных НПВП дана в исследовании «ПАНДА», в котором изучали ренально-ассоциированный эффект ускользания антигипертензивной терапии у пациентов с АГ на фоне приема разных НПВП. В исследование вошли пациенты ($n = 407$; $56,6 \pm 6,9$ года) с БНЧС, страдающие АГ и СД2 [22]. Анализ пациентов проводился в зависимости от принимаемого НПВП (четыре группы): 1-я группа ($n = 102$) – мелоксикам (15 мг/сут), 2-я ($n = 102$) – эторикоксиб (60 мг/сут), 3-я ($n = 103$) – нимесулид (200 мг/сут), 4-я группа ($n = 100$) – целекоксиб (200 мг/сут). В зависимости от нозологии (три группы): 1-я группа – больные с АГ ($n = 62$), 2-я – АГ + СД2 ($n = 173$), 3-я – без АГ и СД2 ($n = 172$). Выявлено, что у больных с БНЧС и АГ на фоне приема НПВП получены статистически значимые закономерности изменения параметров АД (систолического и диастолического), а также скорости клубочковой фильтрации. Полученные результаты свидетельствуют о ренально-ассоциированном эффекте ускользания антигипертензивной терапии, который особенно выражен на 7-й день приема НПВП. Сделан вывод: при назначении НПВП у пациентов с БНЧС и коморбидными заболеваниями необходима коррекция антигипертензивной терапии и персонализация лечения АГ, имеющиеся в схемах [22].

Существуют клинические сообщения, свидетельствующие о высокой эффективности и хорошей переносимости Мовалиса [23–25]. В одном из описанных клинических случаев пациенту 43 лет с выраженной острой болью в спине (до 8 баллов по ВАШ) назначался Мовалис® по 15 мг/сут [23]. Положительная динамика получена через 5 дней, боль уменьшилась с 8 до 3 баллов, через 7 дней – до 1 балла, и пациент смог вернуться к обычной бытовой активности и профессиональной деятельности. В другом описанном случае пациенту 28 лет с анкилозирующим спондилоартритом (АС) на фоне базисной терапии дополнительно назначался Мовалис® (15 мг/сут) [24]. АС является единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован. Мовалис® обладает достаточно выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью, высоким уровнем безопасности. Еще в одном сообщении описан клинический случай пациентки 55 лет с болями (до 6 баллов по ВАШ) в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, которой назначали Мовалис® (15 мг/сут) в сочетании с миорелаксантом [25]. На фоне лечения боль существенно уменьшилась в течение 7 дней, полностью регрессировала в течение 10 дней, динамическое наблюдение через 3 мес. показало отсутствие боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время доказано, что умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам (Мовалис®) обладает благоприятным профилем безопасности у пациентов с болевым синдромом и коморбидными заболеваниями. Вопрос о кардиоваскулярной безопасности НПВП у пациентов с ОА окон-

чительно не решен, необходимо придерживаться рекомендаций российских и зарубежных экспертов об использовании НПВП с осторожностью, особенно у пациентов с документированными заболеваниями ССС. Целесообразность назначения НПВП пациентам должна оцениваться индивидуально на основании показаний к обезболивающей терапии и наличия факторов риска развития НЯ [26].

Мелоксикам (Мовалис®) может использоваться для купирования как острой, так и хронической боли. Эффективность Мовалиса неоднократно продемонстрирована в клинических исследованиях. Его противовоспалительный и противоболевый эффект существенно превосходит плацебо и большинство сравниваемых препаратов [27]. Хорошая переносимость ингибиторов ЦОГ-2 (целококсиба) пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском соответствует результатам исследования безопасности Мовалиса, который даже при длитель-

ном применении демонстрировал низкую частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [28, 29]. Прием мелоксикама (Мовалис®) ассоциирован с низким риском развития осложнений со стороны ССС и ЖКТ, что делает возможным применение этого препарата у лиц старшего возраста с сочетанной патологией [30].

Показана высокая эффективность Мовалиса как при п/о назначении (7,5 мг/сут), так и при в/м введении (1,5 мл), особенно в триггерные зоны. Как п/о, так и инъекционная форма Мовалиса обладает минимальными проявлениями НЯ в отношении влияния на ЖКТ и при отсутствии местной реакции в зоне инъекции. Препарат может быть рекомендован в качестве комбинированной терапии, а также назначаться в монотерапии.



Поступила / Received 28.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2021
Принята в печать / Accepted 25.10.2021

Список литературы

- Ашихмин Я.И., Драпкина О.М. Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности. *Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия*. 2011;(1):38–43. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/lechenie_bolevogo_sindroma_s_pozitsii_effektivnosti_i_bezопасnosti.html.
- Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyere O., Rannou F. et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs & Aging*. 2019;36(1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
- Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–1146. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1–29. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536>.
- Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Кондрашов А.А. Проблема кардиобезопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):113–117. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016885113-117>.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):25–32.
- Katori M., Majma M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. *Inflam Res*. 2000;49(8):367–392. <https://doi.org/10.1007/s000110050605>.
- Khalil N.Y., Aldosari K.F. Meloxicam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2020;45:159–197. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819100-6.00006-1>.
- Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(9):946–951. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.9.946>.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., Begaud B. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. *Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol*. 1998;37(9):937–945. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.9.937>.
- Asghar W., Jamal F. The effect of COX 2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1–16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>.
- Van Ryn J., Kink-Eiband M., Kuritsch I., Feifel U., Hanft G., Wallenstein G. et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(7):777–784. <https://doi.org/10.1177/0091270004266623>.
- Yang M., Wang H.-T., Zhao M., Meng W.-B., Ou J.-Q., He J.-H. et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine*. 2015;94(40):e1592. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001592>.
- Громова М.А., Цурко В.В., Бадокин В.В. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза: в фокусе – мелоксикам. *Справочник поликлинического врача*. 2017;(5):64–68. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2017/spv2017_5/mesto-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov-v-terapii-osteoartroza-v-fokuse-meloksikam.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):149–158. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168812149-158>.
- Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. Выбор анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: фокус на двойной противовоспалительный эффект и безопасность препарата мелоксикама. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):22–28. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-22-28>.
- Зонина Е.В., Каратеев А.Е. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. *Современная ревматология*. 2018;12(4):47–53. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-47-53>.
- Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Cognitive-cytokine effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the therapy of elderly patients with osteoarthritis. *Adv Geront*. 2018;8(1):26–32. <https://doi.org/10.1134/s2079057018010149>.
- Громова М.А., Цурко В.В., Кисляк О.А., Малышева Н.В. Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопурином в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):60–68. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000704>.
- Каратеев А.Е., Лила А.М., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н. Эффективность мелоксикама при острой боли в спине: данные наблюдательного неинтервенционного многоцентрового исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):24–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181186124>.
- Каратеев А.Е., Лила А.М., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Лумбалгии). *Современная ревматология*. 2019;13(2):31–37. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-31-37>.
- Широков В.А., Потатурко А.В. Эффективность и безопасность введения мелоксикама (Мовалис) в триггерные зоны при люмбаго и люмбагии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(5):4–8. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_i_bezопасnost_vvedeniya_meloksikama_movalisa_v_triggernye_zony_pri_lyumboishialgichesko.html?phrase_id=75030.
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Боровкова Н.Ю. Ренально-ассоциированный эффект «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема

- нестероидных противовоспалительных препаратов (результаты когортного исследования «ПАНДА»). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(6):517–528. <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2017-23-6-517-528>.
24. Герасимова О.Н., Парфенов В.А. Ведение пациентов с острой поясничной болью: рекомендации экспертов и реальная практика. *Медицинский совет*. 2018;1(5):52–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-52-56>.
 25. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Новикова А.В., Шмидт Е.И., Абельдяев Д.В. Боль в спине у молодых: фокус на спондилоартрит (клиническое наблюдение). *Поликлиника*. 2020;2(2):22–28. Режим доступа: https://www.poliklin.ru/article2020_2_22.php.
 26. Парфенов В.А., Ламкова И.А. Кинезитерапия при хронической неспецифической поясничной боли: обсуждение на основе клинического наблюдения. *Медицинский совет*. 2021;2(1):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-14-20>.
 27. Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Попкова Т.В., Лиля А.М. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматоидным артритом с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(1):64–70. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/revmatologiya/Ratsionalnoe_ispolzovanie_nesteroidnykh_protivovospalitelnykh_preparatov_u_bolnykh_revmatoidnym_artritom_s_tochki_zreniya_serdechno-sosudistoy_bezopasnosti.
 28. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения Мовалиса (мелоксикама) у пациентов с поясничной болью. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;2(2):30–35. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_i_bezopasnost_primeneniya_movalisa_meloksikama_u_patsientov_s_poyasnichnoy_bolyu.html?sphrase_id=75031.
 29. Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zambon A., Kollhorst B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4857>.
 30. Ларина В.Н., Чукаева И.И. Вопросы рационального выбора нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистом риске. *Медицинский алфавит*. 2017;2(34):6–13. Режим доступа: <https://www.med-alpha.com/jour/article/view/287>.
-
- ## References
1. Ashikhmin Ya.I., Drapkina O.M. Treatment of pain syndrome from the standpoint of efficiency and safety. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya = Effective Pharmacotherapy. Rheumatology. Traumatology. Orthopedics*. 2011;1(1):38–43. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/techenie_bolevogo_sindroma_s_pozitsii_effektivnosti_i_bezopasnosti.html.
 2. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyere O., Rannou F. et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs & Aging*. 2019;36(1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
 3. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–1146. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>.
 4. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1 Suppl):1–29. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536>.
 5. Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Kondrashov A.A. The problem of cardiac safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(5):113–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016885113-117>.
 6. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2 Suppl.):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-25-32>.
 7. Katori M., Majma M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. *Inflam Res*. 2000;49(8):367–392. <https://doi.org/10.1007/s000110050605>.
 8. Khalil N.Y., Aldosari K.F. Meloxicam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2020;45:159–197. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.006>.
 9. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(9):946–951. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.9.946>.
 10. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., Begaud B. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998;37(9):937–945. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.9.937>.
 11. Asghar W., Jamali F. The effect of COX 2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1–16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>.
 12. Van Ryn J., Kink-Eiband M., Kuritsch I., Feifel U., Hanft G., Wallenstein G. et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(7):777–784. <https://doi.org/10.1177/0091270004266623>.
 13. Yang M., Wang H.-T., Zhao M., Meng W.-B., Ou J.-Q., He J.-H. et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine*. 2015;94(40):e1592. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001592>.
 14. Gromova M.A., Tsurko V.V., Badokin V.V. Place of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of osteoarthritis: meloxicam in focus. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors*. 2017;5(5):64–68. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2017/spv2017_5/mesto-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov-v-terapii-osteoartroza-v-fokuse-meloksikam.
 15. Karateev A.E., Nasonov E.N. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(12):149–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20168812149-158>.
 16. Mazurov V.I., Belyayeva I.B., Sarantseva L.E. Selection of analgesic therapy in comorbid patients with rheumatic diseases: focus on dual anti-inflammatory effect and safety of the drug meloxicam. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(6):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-22-28>.
 17. Zonova E.V., Karateev A.E. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-47-53>.
 18. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Cognitive-cytokine effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the therapy of elderly patients with osteoarthritis. *Adv Geront*. 2018;8(1):26–32. <https://doi.org/10.1134/s2079057018010149>.
 19. Gromova M.A., Tsurko V.V., Kislyak O.A., Malysheva N.V. Evaluation of a 12-week allopurinol-lowering therapy in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in patients with gout. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(6):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000704>.
 20. Karateev A.E., Lila A.M., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Amirdzhanova V.N. The efficacy of meloxicam in acute back pain: results of an observational non-interventional multicenter study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(6):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181186124>.
 21. Karateev A.E., Lila A.M., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Amirdzhanova V.N. Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational CARAMBOL (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodinia) study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-31-37>.
 22. Shirokov V.A., Potaturko A.V. Efficacy and safety of meloxicam (Movalis) introduction in the trigger zone in lumbar sciatica syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;5(5):4–8. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_i_bezopasnost_vvedeniya_meloksikama_movalisa_v_triggernyye_zony_pri_lyumboishialgicheskoy.html?sphrase_id=75030.
 23. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Borovkova N.Yu. Renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in hypertensive patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (PANDA trial). *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):517–528. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2017-23-6-517-528>.

24. Gerasimova O.N., Parfenov V.A. Management of patients with acute lumbar pain: recommendations of experts and actual practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-52-56>.
25. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Novikova A.V., Schmidt E.I., Abeldyaev D.V. Back pain in young people: focus on spondyloarthritis (clinical observation). *Poliklinika = Polyclinic*. 2020;(2):22–28. (In Russ.) Available at: https://www.poliklin.ru/article2020_2_22.php.
26. Parfenov V.A., Lamkova I.A. Effects of kinesitherapy on chronic non-specific low back pain: discussion based on clinical observations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-14-20>.
27. Novikova D.S., Udachkina E.V., Popkova T.V., Lila A.M. Non-steroidal anti-inflammatory drug rational use in patients with rheumatoid arthritis in terms of cardiovascular safety. *RMJ. Medical Review*. 2019;(11):64–70. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/revmatologiya/Racionalnoe_ispolzovanie_nesteroidnyh_protivovospalitelnykh_preparatov_u_bolnykh_revmatoidnym_artritom_s_tochki_zreniya_serdechno-sosudistoy_bezopasnosti.
28. Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. The efficiency and safety of the movalis (meloxicam) usage in the patients with lumbar pain. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(2):30–35. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_i_bezopasnost_primeneniya_movalisa_meloksikama_u_patsientov_s_poyasничной_bolyu.html?sphrase_id=75031.
29. Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zambon A., Kollhorst B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4857>.
30. Larina V.N., Chukaeva I.I. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular risk. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2017;2(34):6–13. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/287>.

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, Фурманский переулок, д. 8, стр. 2; shavlovskaya@1msmu.ru

Бокова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент, кафедра 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; 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; ire08@mail.ru

Шавловский Никита Игоревич, студент 6-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mr.llyt@mail.ru

Information about the authors:

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

Irina A. Bokova, Cand. Sci. (Med.), 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, 6th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mr.llyt@mail.ru