

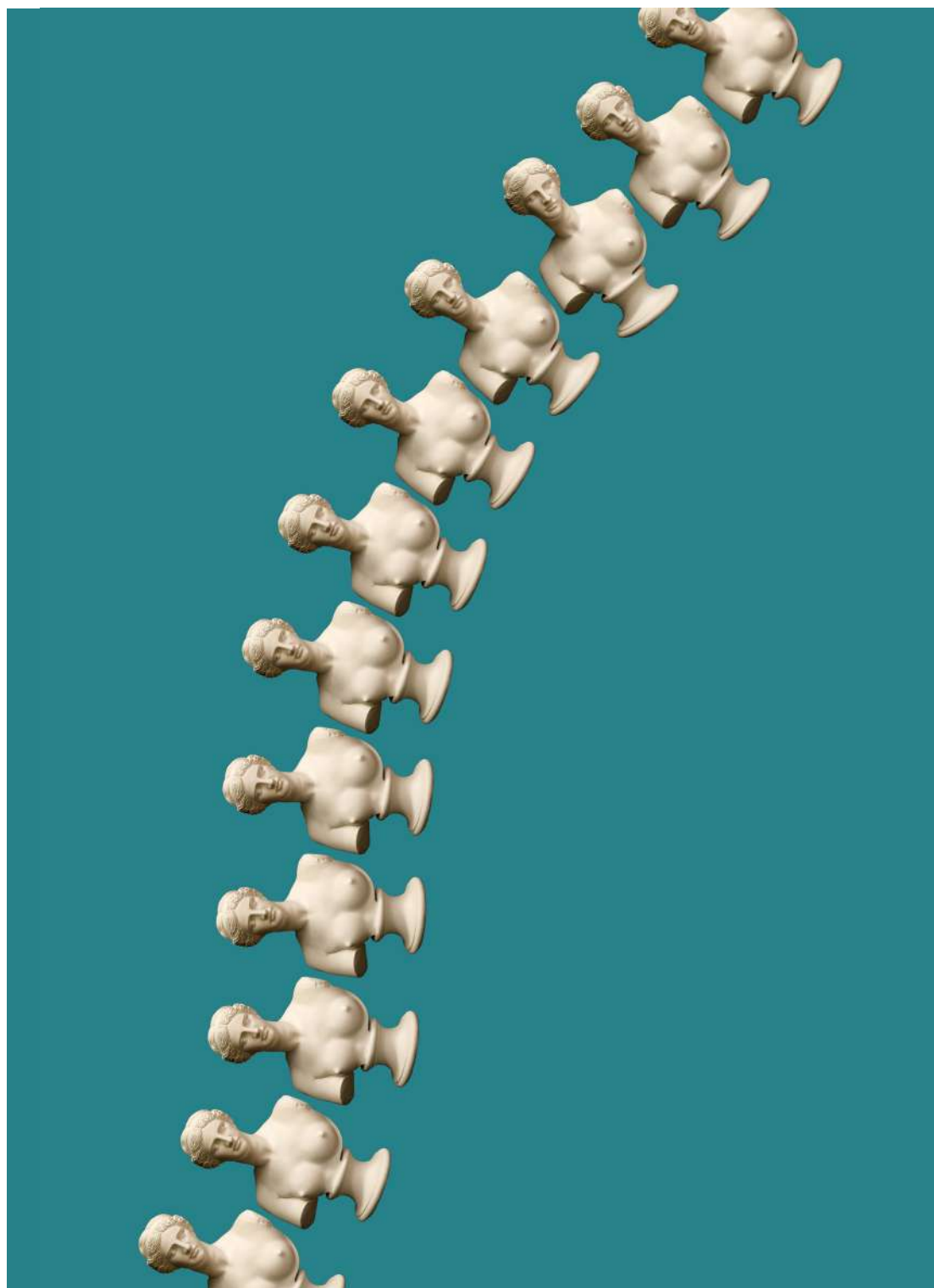


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 3

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, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 25 апреля 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.04.2024
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2024
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2024
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.08.2024
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	31.10.2024
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2024
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2024
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.12.2024
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2024



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

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.ФЦ77-30814 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 PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
April 25, 2024.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau
of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 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., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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. Хитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

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

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

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 Vandenas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

Вялков 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*)

Гнусев 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*)

Еровиценов А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, 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) (*аллергология, 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*)

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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)

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*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштукин 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*)

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*)

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 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, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

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

A.A. Vyalkova, 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. Gnusaev, 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*)

A.A. Erovichenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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.), Prof., 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) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhvskiy 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.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

VI. 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, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

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

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

A.M. Mkrumyan, 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*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (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*)

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*)

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*)

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*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события

Андрей Борисович Данилов: «Если мы улучшаем сон, то быстрее и лучше справляемся с болью» (интервью) 10

Наталья Чичасова: «Основная цель лечения ревматоидного артрита – это сохранение качества жизни больного» (интервью) 15

Цереброваскулярные заболевания

Костенко Е.В., Погонченкова И.В., Петрова Л.В., Кашежев А.Г., Каверина Е.В., Филиппов М.С., Козлова К.А.

Анализ удовлетворенности пациентов, перенесших инсульт, медицинской реабилитацией с применением технологии мультимодальной коррекции 20

Костенко Е.В., Петрова Л.В., Энеева М.А.
Долгосрочная комбинированная антиагрегантная терапия при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта 32

Исправление в статье «Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции» 42

Когнитивные расстройства

Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Сарварова А.Ф., Коробова Д.А., Галаянова Ф.И., Байназарова А.И., Хамидулина А.М., Доманская Е.В.
Результаты открытого одноцентрового клинического исследования по оценке эффективности и безопасности групповой когнитивной стимулирующей терапии у русскоговорящих пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции 43

Головная боль и головокружение

Бордовский С.П., Андреев С.С., Зинченко О.О., Панина У.В., Котенко В.Д., Тахиров Р.А., Потахина А.Е., Шевцова К.В.
Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током при мигрени 51

Нервно-психические расстройства

Петелин Д.С., Исаева П.С., Толоконин А.О., Смолевский А.Г., Волель Б.А.
Боль в грудной клетке как междисциплинарная проблема – акцент на соматоформных расстройствах 60

Торшин И.Ю., Громова О.А.
Фармакоинформационный, геронтоинформационный и хемореактомный анализ молекулы цитруллина малата, карнитина, сульбутиамина и мельдония для выявления молекулярных механизмов антиастенического действия 70

Исаева П.С., Муршудли М.Р., Струкова А.В., Забродин Н.А., Петелин Д.С.

Ассоциация между мочеполовыми инфекциями матери и риском развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и расстройств аутистического спектра у детей по данным систематического обзора 80

Исправление в статье «Возможные перспективы комбинированного назначения антидепрессантов и антиоксидантов у пациентов неврологического профиля» 88

Путилина М.В.
Астенические расстройства: противоречия и парадигмы .. 89

Терапия боли

Баранцевич Е.Р., Камчатнов П.Р., Ахмадеева Л.Р.
Результаты комбинированного лечения пациентов с острой люмбагией 98

Головачева В.А., Головачева А.А.
Эффективный комплексный подход к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и болями других локализаций 108

Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Николаев М.Д.
Пациент с дискогенной радикулопатией: алгоритмы диагностики и лечения 119

Ревматология

Дыдыкина И.С., Алексеева О.Г., Коваленко П.С., Иванова М.Э.
Согласованный и обоснованный выбор лекарственного средства и способа его введения – ключ к повышению приверженности лечению остеоартрита 129

Башкова И.Б., Мадянов И.В.
Тофацитиниб как средство оптимизации лечения ревматоидного артрита на амбулаторном этапе (клинические наблюдения) 139

Филатова Ю.С., Соловьев И.Н., Груздев А.М., Бобылева В.В.
Асептический некроз головки бедренной кости 150

Девальд И.В., Ходус Е.А., Бельснер М.С., Минакина О.Л.
Дифференциальный диагноз и лечение энтезопатий .. 159

Практика

Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А.
Влияние снижения веса и физических упражнений на боль в суставах у пациентов с остеоартритом и ожирением ... 168

Шишкова В.Н.
Эффективное воздействие на симптомы стресса и тревоги у пациентов с хроническими заболеваниями 178

Пизова Н.В., Пизов А.В.
Умственное утомление и синдром хронической усталости в клинической практике 185

Content

News, discoveries and events

- Andrey B. Danilov: "Improving sleep may help manage pain faster and easier" (interview) 10
- Natalya Chichasova: "The most important goal of treating rheumatoid arthritis is to preserve patients' quality of life." (interview) 15

Cerebrovascular diseases

- Kostenko E.V., Pogonchenkova I.V., Petrova L.V., Kashezhev A.G., Kaverina E.V., Filippov M.S., Kozlova K.A. Analysis of satisfaction of stroke patients with medical rehabilitation using multimodal correction technology ... 20
- Kostenko E.V., Petrova L.V., Eneeva M.A. Long-term combined antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic stroke 32
- Erratum in the article "Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection" 42

Cognitive Disorders

- Zhitkova Yu.V., Gasparian A.A., Sarvarova A.F., Korobova D.A., Galyavova F.I., Baynazarova A.I., Khamidullina A.M., Domanskaya E.V. Results from the open-label, single-center, clinical study assessing the efficacy and safety of a group cognitive stimulation therapy in Russian-speaking patients with the moderate dementia stage of Alzheimer's disease 43

Headache and dizziness

- Bordovsky S.P., Andreev S.S., Zinchenko O.O., Panina U.V., Kotenko V.D., Takhirov R.A., Potakhina A.E., Shevtsova K.V. Transcranial direct current stimulation for migraine 51

Neuropsychiatric disorders

- Petelin D.S., Isaeva P.S., Tolokonin A.O., Smoleevskiy A.G., Volel B.A. Chest pain as an interdisciplinary problem – emphasis on somatoform disorders 60
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. Pharmacoinformational, gerontoinformational and chemoreactomic analysis of the molecule of citrulline malate, carnitine, sulbutiamine and meldonium to identify the molecular mechanisms of antiasthenic action 70
- Isaeva P.S., Murshudli M.R., Strukova A.V., Zabrodin N.A., Petelin D.S. Association between maternal genitourinary infections and the risk of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children according to a systematic review ... 80

- Erratum in the article "Possible prospects for the combined administration of antidepressants and antioxidants in neurological patients" 88

Pain therapy

- Putilina M.V. Asthenic disorders: contradictions and paradigms 89
- Barantsevich E.R., Kamchatnov P.R., Akhmadeeva L.R. Outcomes of combined treatment of patients with acute lumbodynia 98
- Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. An effective complex approach to the management of patients with chronic musculoskeletal low back pain and pains in other body sites 108
- Akhmedzhanova L.T., Solokha O.A., Nikolaev M.D. Patient with discogenic radiculopathy: diagnostic and treatment algorithms 119

Rheumatology

- Dydykina I.S., Alekseeva O.G., Kovalenko P.S., Ivanova M.E. Consistent and informed choice of drug and route of administration is key to increasing adherence to osteoarthritis treatment 129
- Bashkova I.B., Madyanov I.V. Tofacitinib as a means of optimizing the treatment of rheumatoid arthritis at the outpatient stage (clinical cases) 139
- Filatova Yu.S., Solovyov I.N., Gruzdev A.M., Bobyleva V.V. Aseptic necrosis of the femoral head 150
- Devald I.V., Khodus E.A., Belsner M.S., Minakina O.L. Differential diagnosis and treatment of enthesopathies ... 159

Practice

- Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Effect of weight loss and exercise on joint pain in patients with osteoarthritis and obesity 168
- Shishkova V.N. Effective treatment of stress and anxiety symptoms in patients with chronic diseases 178
- Pizova N.V., Pizov A.V. Mental fatigue and chronic fatigue syndrome in clinical practice 185



Андрей Борисович Данилов

Андрей Борисович Данилов: «Если мы улучшаем сон, то быстрее и лучше справляемся с болью»

Интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», председателем совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины Андреем Борисовичем Даниловым.

Andrey B. Danilov: “Improving sleep may help manage pain faster and easier”

Interview with Dr. Sci. (Med.) Andrey B. Danilov, Professor of Department of Nervous Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Chairman of the Board of Experts of the Association of Interdisciplinary Medicine.

– Уважаемый Андрей Борисович, известно, что одной из ведущих причин снижения качества жизни человека признана хроническая боль, которой, по статистике, страдает около 20% населения мира. Что лежит в ее основе? Чем она отличается от острой?

– Традиционно принято считать, что боль – это важный защитный механизм, очень нужный человеку для адаптации. Все так, но это относится преимущественно к острой боли, и потому мы говорим здесь о боли как о сигнале, симптоме, который ведет нас к пониманию того, что произошло с организмом, т. е. указывает на локализацию проблемы. Помните знаменитую фразу нобелевского лауреата Чарльза Шеррингтона «боль – сторожевой пес здоровья»? Но совсем иная ситуация с хронической болью. Это, как правило, не симптом, а болезнь. Звучит странно, но Вы знаете или слышали о том, что в МКБ 11 хроническая боль выведена в самостоятельный раздел как самостоятельное заболевание. Это настолько непривычно, что многие врачи с этим категорически не согласны. В чем дело? А дело в том, что хроническая боль, независимо от первопричины и локализации, является результатом сложных процессов, которые происходят прежде всего в нервной системе и идут при участии многих внешних и внутренних факторов. Эти факторы принято называть драйверами боли, т. к. от них зависит течение болезни. В результате боль как бы «отрывается» от локальной патологии и приобретает черты самостоятельного заболевания.

– Не могли бы Вы назвать основные драйверы, поддерживающие персистирование хронической боли?

– К ним относятся: старение и связанное с ним системное воспаление, психологические факторы (тревога, депрессия, катастрофизация), когнитивная дисфункция, гиподинамия, дефицит половых гормонов, нарушение

циркадианных ритмов, инсомния, нарушения микробиоты, социальное отторжение, биомеханические нарушения и т. д. Через многочисленные каскады клеточных реакций эти факторы приводят к нарушениям в системах, ответственных за восприятие боли как на периферическом, так и на центральном уровне, главным образом в головном мозге. Выявление этих драйверов, а также их коррекция являются фундаментальным аспектом работы с любым пациентом с хронической болью. Но в реальной клинической практике мы этого, к сожалению, не видим. То есть пациентов с хронической болью продолжают лечить по правилам терапии острой боли, назначая им анальгетики, опиоиды, блокады, невротомии и т. д. А это все не работает. Почему? Потому что механизмы хронической боли не сводятся только к процессам, происходящим в месте, которое болит. Доминирующей в патогенезе становится роль этих самых драйверов. И у каждого пациента эта роль уникальна и требует точной оценки с тем, чтобы определить, как и чем лечить. Таким образом, персонализированная терапия как раз и предполагает выявление, уточнение роли этих драйверов и применение тех лекарств и методов, которые направлены на их коррекцию у конкретного больного. И это тот случай, когда стандартные подходы не работают. К сожалению, эта парадигма очень медленно входит в медицинскую практику, и потому мы имеем дело с эпидемией хронической боли. Распространенность хронической боли среди взрослых в США и Великобритании оценивается в 30–40%, в Европе – 20%.

Таким образом, вмешательства для пациентов с хронической болью должны применяться на основе современных знаний не только о ее механизмах (ноцицептивная, нейропатическая, ноципластическая боль), но и учитывать роль драйверов боли, о которых было упомянуто выше.

– Как часто у пациентов при болевых синдромах встречается инсомния – наиболее распространенное расстройство сна?

– Инсомния является одним из мощных драйверов самых разных заболеваний в целом и хронической боли в частности. Многие сейчас подумают: если у человека болит спина, нога или голова – причем здесь сон? Получено много доказательств связи между нарушениями сна и болью. От 65 до 90% людей с хронической болью испытывают нарушения сна и бессонницу и как минимум 50% людей с бессонницей жалуются на хроническую боль. Однако остается много вопросов о направлении причинно-следственной связи, а также о возможных механизмах такой связи. Преобладающая точка зрения заключается в том, что такая зависимость является двухсторонней: хроническая боль нарушает сон, т. е. приводит к инсомнии в широком смысле этого слова, а та в свою очередь оказывает деструктивное влияние на системы восприятия и контроля боли. Так формируется порочный круг: боль – инсомния – боль. И пока его не разорвать, всерьез помочь пациенту не удастся. Кроме того, следует особо подчеркнуть, что у людей, испытывающих хроническую боль и нарушения сна, вероятно более сильная и длительная боль, большая степень нетрудоспособности, меньшая физическая активность. У них выше вероятность тревожности, депрессии, «катастрофизации», повышается риск сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и даже онкологических заболеваний. Таким образом, инсомния выступает не только драйвером боли, но и в целом приводит к серьезным неблагоприятным последствиям для здоровья.

– Подтверждена ли в исследованиях связь между болью и нарушениями сна?

– Масштабы проведенных исследований огромны. Существует прочная доказательная база связи между сном и болью. Экспериментальные и долговременные клинические исследования показали, что ограничение сна однозначно связано с усилением боли. Плохой сон может оказывать выраженное и, возможно, длительное влияние на восприятие хронической боли. Кроме того, несколько крупных проспективных исследований дают основание полагать, что проблемы сна увеличивают риск развития хронической боли в будущем, а хороший сон повышает вероятность ремиссии хронической боли со временем. Полученные данные дают прочную основу для гипотезы о том, что сон имеет причинную связь с болью. С клинической точки зрения эти результаты с высокой вероятностью говорят о том, что нарушения сна являются многообещающей мишенью для терапевтического вмешательства с целью предотвращения и лечения хронической боли.

– Чем обусловлено усиление болевых ощущений при сокращении времени сна?

– Усиление боли (гипералгезия) после бессонницы может быть связано с несколькими нейробиологическими механизмами, например, с сенситизацией сенсорных нейронов и ослаблением нисходящей антиноцицептивной модуляции, что приводит к снижению болевых порогов и обострению восприятия боли. Нарушения сна способны приводить к изменениям в уровне нейротрансмиттеров,

таких как глутамат, вещество Р, серотонин, которые участвуют в передаче болевых сигналов. Учитывая участие серотонинергической системы в контроле как боли, так и сна и бодрствования, нарушения этой системы могут опосредовать гипералгезивные эффекты недостатка сна. Сегодня доказано, что недостаточный сон ухудшает функционирование опиоидной антиноцицептивной системы. Бессонница может способствовать избыточному синтезу провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию воспаления или к его усилению в организме и, как следствие, к более сильным болевым ощущениям. Кроме того, инсомния может приводить к изменениям уровня гормонов, таких как кортизол, который способен оказывать влияние на болевую чувствительность. Эти механизмы взаимодействуют друг с другом и могут вызывать усиление боли и гипералгезию после бессонницы. Причем они запускаются при самых разных нарушениях сна (сокращении его длительности, частых пробуждениях и т. д.) и могут включаться очень быстро, даже после одной бессонной ночи. Например, нарушения сна в ночь до операции усиливают послеоперационную боль. Таким образом, сон хорошего качества и в достаточном количестве перед хирургическим вмешательством можно считать целью при профилактике послеоперационной боли.

– Позволяют ли эти результаты говорить о том, что коррекция нарушений сна приведет к уменьшению выраженности и частоты боли?

– Современные знания о взаимодействии между сном и болью, по-видимому, играют ключевую роль в понимании важнейшей роли организации здорового сна в работе с пациентами с хронической болью. Сегодня мы четко понимаем, что недостаток сна влияет на различные системы, которые, как известно, участвуют в обработке ноцицептивной информации, включая опиоидную, моноаминоэргическую, орексинергическую, иммунную, пуринаергическую, мелатониновую и эндоканнабиноидную системы, а также на систему «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». На основании наших современных знаний можно полагать, что недостаток сна, по-видимому, обладает дезактивирующим эффектом по отношению к нескольким системам/медиаторам с преимущественно обезболивающими свойствами, такими как опиоидная система, орексинергическая система, мелатониновая система и дофаминовая сигнализация, при этом активируя системы/медиаторы с преимущественно гипералгезивными свойствами, включая оксид азота (NO) и аденозиновую сигнализацию, а также усиливая процессы иммунного воспаления. В рамках очень сложных и взаимозависимых взаимодействий между этими нейробиологическими системами могут существовать потенциальные модулирующие пути, посредством которых короткий и нарушенный сон способствует усилению боли. Таким образом, на мой взгляд, становится совершенно очевидным, что попытки лечить этих пациентов анальгетиками и блокадами абсолютно недостаточны и бесперспективны. Мы помним, чем закончилась история с широким применением опиоидов в США. Здесь нужен продуманный персональный подход к коррекции инсомнических

расстройств как один из пунктов программы терапии хронической боли. И правомерность такого подхода уже подтверждена в многочисленных исследованиях: если мы улучшаем сон, то быстрее и лучше справляемся с болью.

– Каковы современные подходы к лечению боли? Учитывают ли они взаимосвязь хронической боли и плохого сна? На чем строится схема терапии? Какая роль отводится медикаментозному лечению?

– Еще раз хочу обратить внимание на то, что терапия хронической боли принципиально отличается от терапии острой боли. При острой боли мы пытаемся облегчить состояние с помощью арсенала обезболивающих средств, тогда как при хронической боли чрезвычайно важно оценивать роль драйверов боли и работать с ними всеми лекарственными и нелекарственными способами. И если у пациента мы выявляем инсомнию, то необходимо в обязательном порядке продумать методы ее коррекции и включить необходимые рекомендации в план терапии. В специальных публикациях можно найти правила и рекомендации по фармакотерапии инсомнии. Крайне осторожно следует подходить к назначению бензодиазепинов и снотворных препаратов. Но начинать нужно всегда с нефармакологических методов. Есть большой диапазон способов, включая релаксацию, тренировку осознанности, медитацию, дыхательные упражнения, физиотерапию и физические упражнения. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) имеет большую доказательную базу у этой категории пациентов, и ее можно применять индивидуально или в группе. КПТ состоит из курса занятий, сосредоточенных на психологическом просвещении и информации о гигиене сна, ограничении сна, расслаблении, контроле раздражителей и поведенческой терапии (поведенческое лечение (гигиена сна), когнитивная терапия, релаксационные методики, прогрессивная мышечная релаксация, аутотренинг). В последние годы с ростом онлайн-индустрии здоровья значительно расширился набор приложений для смартфонов, дающих цифровой доступ к техникам релаксации и тренировкам осознанности.

– Спектр лекарственных средств, использующихся для лечения нарушений сна, достаточно широк. Среди них – доксиламин, представленный в России препаратом Валокордин®-Доксиламин, который выпускается в форме капель, и некоторыми таблетированными средствами. Каков механизм действия данного препарата?

– Валокордин®-Доксиламин является уникальным препаратом, применяемым в качестве средства,

улучшающего сон. Большинство известных снотворных препаратов (бензодиазепины, циклопирролоны, имидазопиридины и др.) воздействуют на ГАМК-ергический комплекс, активируя деятельность сонногенных систем, тогда как Доксиламин, блокируя гистаминовые рецепторы, действует на системы бодрствования, а не сна, уменьшая их активацию. Принципиально другой механизм снотворного действия позволяет более широко использовать Валокордин®-Доксиламин: при смене одного препарата на другой, уменьшении дозировок «привычных гипнотиков», а также при необходимости отмены снотворных препаратов. Доксиламин включен в международные и российские рекомендации по диагностике и лечению инсомнии любой этиологии.

– Как его действие оценивают клиницисты?

– Конечно, все препараты входят в практику после проведения серьезных экспериментальных, а затем клинических исследований. Такой путь прошел и Доксиламин. И у врачей уже имеется большой опыт применения этого препарата в клинической практике. Кстати, в России одно из первых исследований по Доксиламину было выполнено под руководством Александра Моисеевича Вейна, которого мы по праву называем отцом такого направления, как «Медицина сна». Было показано, что под влиянием Доксилamina улучшаются такие субъективные характеристики сна, как длительность засыпания, продолжительность и качество сна, количество ночных пробуждений и качество утреннего пробуждения. Анализ объективных характеристик сна показал, что на фоне приема Доксилamina происходит сокращение времени бодрствования во сне, уменьшение длительности засыпания, увеличение длительности сна, времени фазы быстрого сна, индекса качества сна. Также было показано, что доксиламин не снижал эффективность применения у пациентов других препаратов, таких как гипотензивные, вазоактивные лекарственные средства и др. Результаты этой работы были в дальнейшем подтверждены другими многочисленными исследованиями, что свидетельствует об эффективности данного препарата у пациентов с инсомнией. Разумеется, использование Доксилamina, равно как и другого лекарственного препарата, должно отвечать конкретным задачам терапии в соответствии с персональным планом терапии, используя «по адресу» как лекарства, так и нелекарственные подходы.

Беседовала Ирина Широкова



Наталья Владимировна Чичасова

Наталья Чичасова: «Основная цель лечения РА – это сохранение качества жизни больного»

Интервью с профессором кафедры ревматологии РМАНПО, членом президиума правления Ассоциации ревматологов России, членом Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, доктором медицинских наук, врачом высшей квалификационной категории Натальей Владимировной Чичасовой.

Natalya Chichasova: “The most important goal of treating rheumatoid arthritis is to preserve patients’ quality of life.”

Interview with Natalya V. Chichasova, professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (RMANPO), Member of the Presidium of the Board of the Association of Rheumatologists of Russia, Member of the Academic Council of the Federal State Budgetary Institution – V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Dr. Sci. (Med), Board Certified Physician.

– Уважаемая Наталья Владимировна, этиологическая первопричина развития ревматоидного артрита (РА) до сегодняшнего дня остается неизвестной. Чем это объясняется?

– Этому есть достаточно четкое объяснение: РА начинает развиваться задолго до появления клинических признаков (утомляемость, боль, припухлость суставов, их скованность и т. д.), на что указывают возникающие до клинического дебюта заболевания в крови лабораторные маркеры, такие как ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Такое бессимптомное течение РА может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Есть данные, что лабораторные маркеры были обнаружены в крови пациента за 15 лет до начала развития РА. Выяснить же, что было 15 лет назад, до возникновения первых симптомов (а больной обращается к врачу, естественно, когда они появились) просто невозможно. Первостепенной причиной заболевания может быть либо какая-то вирусная болезнь, либо аллергическое состояние, которое изменило работу иммунокомпетентных клеток, либо что-то другое. Поэтому мы никогда не узнаем, вследствие чего развивается РА.

– Что лежит в основе патологического процесса?

– РА – это в первую очередь болезнь синовиальных суставов, т. е. поражаются в основном суставы, внутри которых имеется синовиальная мембрана, покрывающая их структуру. При патологическом развитии воспаления именно в этих структурах нарушается работа иммунокомпетентных клеток.

Известно, что у любого человека в организме вырабатываются и нормально функционируют циклические пептиды, не вызывая никаких изменений. Но как только по какой-то причине иммунокомпетентные клетки начинают воспринимать эти белки как чужеродные, к ним вырабатываются антитела. Они попадают в кровоток, где начинают происходить патологические процессы. Развитие этих процессов связано со способностью данных клеток, аккумулирующихся

в синовиальной мембране, продуцировать очень большое количество различных молекул, участвующих в развитии воспаления. Речь идет о провоспалительных маркерах, таких как высокая экспрессия циклооксигеназы 2, и выброс очень большого количества белковых молекул – цитокинов, обладающих мощным провоспалительным действием.

Таким образом, в основе патологического процесса лежит поломка нормального действия иммунной системы человека, когда собственные структуры сустава воспринимаются не как свои, а как чужеродные, с которыми надо бороться. А затем развивается воспаление. При РА наиболее сильное воспаление возникает в суставах, но оно может развиваться в любых тканях и органах, где имеется соединительная ткань, т. е., по сути, РА – это системное заболевание, а не только болезнь суставов.

– Какие основные факторы приводят к развитию болезни?

– Этот вопрос, скорее, философский. Ни один человек не может знать о том, заболеет он РА или нет, вызовут ли перенесенные им вирусные заболевания, например грипп в легкой форме, какие-то изменения в его иммунной системе. Считается, что РА чаще развивается у тех пациентов, которые либо продолжают курить, либо курили раньше. Это связано с тем, что цитруллинирование пептидов в первую очередь происходит в легких. И если человек курит, то процесс цитруллинирования увеличивается, и, соответственно, к ним может вырабатываться все больше антител. В результате с большой долей вероятности может развиваться РА. Однако курильщиков в мире насчитывается значительно больше, чем больных РА. Поэтому практически невозможно определить, какие именно факторы приводят к дебюту заболевания.

– Как быстро прогрессирует РА? Каковы особенности течения заболевания?

– Основные симптомы, позволяющие врачу оценить вероятность прогрессирования РА и быстроту его развития, – это боли, припухлость, изменение конфигурации суставов,

скованность и нарушение функции суставов. Все они обусловлены активным воспалением, которое является основной мишенью для лечения пациентов РА. И если мы не сможем за короткое время подавить это воспаление, то дальше уже начинаются необратимые анатомические изменения, происходит разрушение сустава. Вот это и называется прогрессированием.

Еще полвека тому назад заболевание было быстро прогрессирующим у большинства пациентов, что, кстати, подтверждает и мой личный врачебный опыт. На сегодняшний день мы понимаем, что лечить РА нужно с самой ранней стадии. Прежде этого не делали, поскольку лечение РА сводилось к приему цитостатиков, вызывающих серьезные побочные реакции, и врачи не хотели назначать такую тяжелую терапию в дебюте заболевания. Но при этом болезнь оказывалась запущенной. РА развивался, а справиться с воспалением на развернутой стадии становилось все труднее.

Если говорить об особенностях течения заболевания, то сколько пациентов, столько, наверное, и особенностей. Двух одинаковых вариантов развития РА не существует. Но тем не менее на сегодняшний день есть четкое понимание того, что мы должны бороться с воспалением, чтобы изменить течение РА.

– Какова основная цель лечения РА, которую ставят перед собой ревматологи?

– К ответу на этот вопрос можно подойти с двух сторон. С одной стороны, основная цель в ближайшей перспективе – это подавление воспаления. С другой стороны, если думать о будущем пациента (как он будет жить дальше, насколько он будет способен сохранить свою трудоспособность), то с этой точки зрения основная цель лечения РА – сохранение качества жизни больного. Ставя ее перед собой, грамотный ревматолог продумывает тактику лечения на несколько лет вперед.

Сегодня, начиная терапию, мы постоянно мониторим степень подавления воспаления в суставах и в других тканях, что позволяет при недостаточном эффекте терапии своевременно корректировать фармакотерапию для достижения низкой активности РА, а в идеале – ремиссии заболевания, что и позволяет максимально сохранить функциональные способности пациента. Мы боремся за то, чтобы у пациента оставалась возможность трудиться, заниматься какими-то облегченными видами спорта, путешествовать, сохранить семью и т. д. Это наша глобальная цель.

– Наталья Владимировна, Вы сказали, что болезнь нужно начинать лечить в самой ранней стадии. А какова роль раннего лечения РА?

– Чем раньше мы начнем лечить пациента, тем более благоприятным для него будет дальнейшее течение заболевания. Но проблема состоит в том, что нам нужно организовать хорошую раннюю диагностику РА. Больной, у которого возникают боли в суставах, не может сразу понять, что с ним происходит, и он идет на прием не к ревматологу, а к врачу общей практики, поэтому в последние десятилетия мы очень много работаем с врачами общей практики: проводим для них огромное количество вебинаров, издаем множество брошюр в помощь терапевтам. Все врачи знают, что диагноз ставится по определенным диагностическим критериям. Но есть ситуации, когда критериев для постановки диагноза недостаточно, однако имеются симптомы, которые могут заставить

врача заподозрить РА. Вот за это мы сейчас и боремся. Мы обращаемся к врачам общей практики, чтобы они даже при отсутствии всех диагностических критериев РА, но при наличии определенных симптомов, позволяющих заподозрить это заболевание, срочно направляли больного к ревматологу. А ревматолог уже все четко поймет и решит, начинать ему лечение или еще некоторое время понаблюдать за больным.

В этом ситуации очень важна оперативность, потому что назначенное раннее лечение позволяет значительной части больных сохранить функции суставов, поддержать свой социальный статус.

Кстати, в прошлом веке, когда у нас еще не было таких современных мощных фармакологических средств, как генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы янус-киназы, а только самые обычные синтетические базисные препараты, мы сохраняли качество жизни у значительной части больных именно благодаря раннему лечению. Так, у 60% пациентов, которые начали контролируемо лечиться в первые шесть месяцев (в идеале это должны быть первые три месяца), не было отмечено никакой функциональной недостаточности через 15 лет. Сегодня, когда мы применяем самые современные и эффективные препараты, практически все пациенты, обратившиеся к нам в первые 3–6 мес., благополучно на фоне лечения не испытывают выраженных страданий, сохраняют возможность вести нормальную жизнь. Исключение составляют больные с торпидным течением РА, плохо поддающиеся лечению или не переносящие те или иные лекарственные средства. Но их доля незначительна.

– Между тем не все больные РА сегодня получают раннее лечение. С чем это может быть связано?

– Да, к сожалению, не всем больным удается назначить раннее лечение. И на это есть объективные причины. Не все больные РА живут в больших городах или рядом с ними, не всем легко доехать до ревматологических центров и своевременно получить необходимое лечение, поэтому есть пациенты, адекватное лечение которых начинается относительно поздно. К тому же его довольно сложно проводить, поскольку живущим вдали от ревматологических центров пациентам приходится каждый раз с трудом добираться до специалистов, которые с ними занимаются, корректируют назначенную терапию. Но ситуация сейчас меняется в лучшую сторону: решается вопрос создания в маленьких населенных пунктах фельдшерских пунктов, в которых работают достаточно грамотные специалисты, поэтому я думаю, что эта проблема будет со временем решена.

– Насколько тяжелыми могут быть последствия несвоевременной, а также неадекватной терапии РА?

– Естественное течение этого заболевания очень агрессивное. Из архивных источников известно, что во время Великой Отечественной войны, когда лечить РА было нечем, да и просто невозможно, все нелеченные пациенты стали инвалидами, да и в более поздние годы (50–80-е), когда не была внедрена стратегия лечения РА и не было арсенала современных фармакопрепаратов, инвалидизация больных происходила в первые 5–6 лет заболевания. Если не лечить РА должным образом, то уже в течение первых лет начинается необратимая деструкция суставов. Постепенно будут разрушаться как мелкие, так и крупные суставы. Необратимые изменения произойдут и во внутренних органах, что было в свое время

основной причиной гибели больных от РА. Эти больные умирали от амилоидоза – отложения амилоида, острофазового белка, вырабатывающегося в организме при развитии воспаления, в жизненно важных органах, прежде всего в почках, и развития хронической почечной недостаточности.

Поэтому несвоевременная, как и неадекватная терапия – это бич для больного. Самое главное для пациента – понимать, что он должен наблюдаться у специалиста (даже если больному кажется, что у него все в порядке и можно не лечиться) и выполнять его распоряжения, иначе начнутся серьезные проблемы со здоровьем.

У больного могут возникнуть различные подвывихи, стойкие деформации, когда кисть становится практически уже нерабочей, либо начинается разрушение крупных, опорных суставов – тазобедренного, коленного суставов. А если разрушен тазобедренный сустав, то о какой функциональной способности пациента можно говорить? Он ограничен, он должен ходить с костылем или передвигаться на кресле.

– Практикующие врачи зачастую сталкиваются с проблемой низкой приверженности пациентов к назначенной терапии. Насколько остро стоит эта проблема в случае РА? С чем она связана и как решается?

– Это очень серьезная проблема. Много лет мы призываем врачей просвещать и обучать пациентов уже на первых приемах. Пациент должен понимать, что у него не просто болят суставы, а развивается тяжелое хроническое заболевание, причем неизлечимое. Больной должен знать, что ему придется лечиться долго, возможно пожизненно, как, например, при артериальной гипертензии или другом тяжелом хроническом заболевании. Ему также нужно объяснить, что многие препараты начинают действовать не в день назначения и не через два дня, а через месяц-полтора. И все это время пациент должен ждать эффекта. Если же его не предупредить, то он может решить, что проблема во враче, выписавшем ему неэффективное лекарство, и отказаться от продолжения лечения.

Больной должен понимать, что приверженность лечению – это очень важный фактор успеха в борьбе с РА, о чем в 2014 г. заявила Всемирная организация здравоохранения, призвав врачей обратить на это внимание. И мы в свое время очень большое внимание стали уделять вопросам обучения больных. Так, совместно с пациентской организацией «Надежда» мы проводили школы пациентов в различных регионах России, на которых объясняли, что такое РА, как будет протекать болезнь, если больной станет лечиться недостаточно активно, какой должна быть роль пациента, какие лекарства и для чего их назначили. Пациенту также объясняют, что он должен сам следить за своими симптомами, вовремя сообщать врачу о каких-то изменениях в состоянии здоровья. К слову, такие школы можно вполне организовывать и онлайн либо записывать на видеоноситель, чтобы пациент мог в удобное для него время прийти и ознакомиться с этим роликом.

Также хотелось бы отметить, что приверженность лечению у пациентов с РА ниже, чем у людей, страдающих такими воспалительными ревматологическими заболеваниями, как, например, болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит) или псориатический артрит, которые поражают различные части опорно-двигательного аппарата. Видимо, это связано с особенностями психобиологии пациентов с РА. Пациенты с РА зачастую

вовремя не принимают препараты, прерывают курс лечения. Задача врача – объяснить пациенту, какими могут быть последствия такого отношения к болезни, провести с ним разъяснительную работу. Это важно как для больного, так и для самого специалиста, поскольку лечить обученных пациентов намного легче, чем необученных. Я это точно знаю.

– В чем заключается современная тактика лечения РА?

– Мы придерживаемся принятой во всем мире стратегии «Лечение до достижения цели» и стремимся добиться ремиссии заболевания (нашей главной цели) или по крайней мере снижения его активности до уровня, позволяющего пациенту нормально жить.

Пока активность РА сохраняется, пациент должен посещать врача каждый месяц для контроля за уровнем воспаления, т. е. проводится контролируемое лечение. На первом этапе назначается наш «якорный» препарат – метотрексат. В зависимости от результата лечения врач на этапах контроля может изменить дозу этого препарата или назначить его в другой форме. Если же терапия метотрексатом не позволяет добиться ремиссии или низкой активности РА, врач решает вопрос о выборе комбинированного лечения, учитывая в т. ч. наличие коморбидных состояний у пациента. Это связано с тем, что некоторые сопутствующие заболевания не позволяют применять то или иное лекарственное средство. Комбинированная терапия может проводиться с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или обладающими почти такой же высокой эффективностью ингибиторами янус-киназ – таргетными синтетическими базисными препаратами. Однако, учитывая высокую стоимость этих препаратов, ревматолог все-таки старается добиться необходимого максимального эффекта на стадии лечения классическими синтетическими препаратами. Как уже говорилось, для этого пациент должен своевременно обратиться к врачу и начать лечиться как можно раньше. При адекватно проводимой терапии потребность в дорогостоящей терапии ГИБП – примерно у 15% больных. Если же пациент обратится за врачебной помощью позже, то потребность в ГИБП будет, конечно, выше.

– Расскажите, пожалуйста, подробнее о лечении РА биологическими препаратами. Какое место в терапии они занимают и насколько важны?

– Мы живем в XXI в., в котором был совершен невероятный прорыв в лечении РА. Это как раз и было связано с созданием и внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Первый препарат этой группы мы получили в 2002 г. И это было просто чудо – видеть, что уже на следующий день после его применения у больного исчезает чувство скованности суставов и он может свободно ими управлять. В дальнейшем на российском рынке появлялось все больше и больше генно-инженерных препаратов. И тогда перед нами встала задача – попытаться определить, выделить индивидуализированные показания для назначения того или иного биологического препарата, а также и ограничения их применения. Так, например, больному с хронической сердечной недостаточностью не следует назначать препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), чтобы не ухудшить его состояние.

Здесь также надо сказать, что со временем эффективность ряда генно-инженерных биологических препаратов снижается, поскольку это большие белковые молекулы,

к которым вырабатываются антитела. Так, некоторые препараты из группы ингибиторов ФНО-альфа, особенно если в состав молекулы включен не только человеческий, но и чужеродный белок, начинают постепенно терять свой эффект после 6–8 мес. очень результативного лечения, и пациент просит участить введение препарата.

Важно отметить, что подбор адекватной терапии всегда проводится для данного конкретного пациента. Здесь нет никакого четкого закона о том, какие именно препараты и в каком порядке применять, а наличие сопутствующих заболеваний, конечно же, ограничивает подбор именно индивидуальной терапии.

– Среди генно-инженерных препаратов, появившихся в последние годы в практике российских ревматологов, есть препарат олокизумаб. Как бы Вы оценили его роль в выборе оптимальной схемы терапии РА?

– Олокизумаб – препарат из группы ингибиторов интерлейкина 6. Его действие отличается от других препаратов этой группы, т. к. направлено на связывание самого интерлейкина 6 (ИЛ-6) – очень мощного цитокина, который не только вызывает воспаление в синовиальной оболочке, но и участвует в формировании анемии хронического воспаления, в развитии остеопороза, а также приводит к повышенной утомляемости и способствует развитию лихорадки. ИЛ-6 вызывает повышение выработки т. н. острофазовых белков – С-реактивного белка, амилоидного белка.

Олокизумаб эффективно блокирует работу ИЛ-6, что подтверждено результатами международной клинической программы CREDO, состоящей из 3 многоцентровых клинических исследований, – CREDO-1, CREDO-2, CREDO-3. Они проводились в 19 странах с участием 2,5 тыс. пациентов.

Так, например, в CREDO-1 олокизумаб прекрасно показал себя у пациентов, которые не ответили на метотрексат. В CREDO-2 его сравнивали с широко используемым в клинической практике генно-инженерным биологическим препаратом из группы ингибиторов ФНО-альфа – адалимумабом. Олокизумаб не только продемонстрировал не меньшую эффективность, чем у адалимумаба, но даже более высокую у пациентов с активным РА. Кстати, это подтвердили и результаты относительно недавно опубликованного большого метаанализа с включением почти 5 тыс. больных РА. Они свидетельствуют о том, что эффективность олокизумаба выше, чем у адалимумаба.

Важные результаты были получены и в CREDO-3 – большом исследовании с участием почти 400 пациентов из разных стран. В него были включены больные РА с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНО-альфа. Выяснилось, что олокизумаб эффективен у пациентов, не отвечающих на другие мощные генно-инженерные биологические препараты. При этом было показано, что олокизумаб в этой группе больных значительно уменьшает воспаление в суставах. И у этих пациентов олокизумаб способствовал быстрому и выраженному снижению уровня С-реактивного белка.

Таким образом, ревматологи видят большое количество достоинств у этого препарата, включая его безопасное применение у коморбидных пациентов. Ретроспективный анализ 2 групп пациентов с высокой и низкой коморбидностью показал отсутствие значимой разницы как в эффективности препарата, так и в частоте развития нежелательных явлений.

Для ревматологов это имеет очень большое значение, поскольку РА – это болезнь людей среднего и пожилого возраста, как правило, имеющих коморбидные диагнозы.

Также заслуживает внимания еще одно, дополнительное исследование CREDO-4, которое было призвано оценить поведение олокизумаба при длительном лечении больных РА. Было показано, что эффект, развившийся в первые 6 мес. лечения этим препаратом, сохранялся и в дальнейшем, причем без появления новых нежелательных явлений.

Совсем небольшая доля пациентов прекратила лечение в силу разных причин.

И конечно, для ревматологов, как и для других врачей, очень важен аспект взаимозаменяемости препаратов. В этом плане олокизумаб тоже хорошо себя проявил. Клиническая практика показала, что перевод пациентов на олокизумаб с другого препарата, влияющего на ИЛ-6, не вызывал нарастания активности РА. Такая взаимозаменяемость очень важна сегодня, когда доставка пациенту импортного лекарства, которым он лечится, осложнилась и может задерживаться. Олокизумаб прекрасно заменяет такой препарат, что позволяет не прерывать терапию. Здесь также важно отметить удобный для пациентов режим введения – 1 раз каждые 4 нед.

Таким образом, мы имеем очень мощное лекарственное средство, которое прекрасно работает и хорошо переносится, позволяя поддерживать ремиссию и низкую активность РА.

– Олокизумаб (Артлегия) – российский препарат. Насколько важно появление отечественных разработок для повышения доступности лечения РА в нашей стране? Нет ли предубеждения против отечественных продуктов?

– Олокизумаб действительно разработан и производится в России, причем на одном из крупнейших фармацевтических предприятий страны, не уступающих зарубежным заводам по возможностям выпуска генно-инженерных биологических препаратов. В сегодняшних реалиях, когда доставка и своевременное получение импортных препаратов в любой момент может оказаться под вопросом, появление такой отечественной разработки для нас, ревматологов, – это просто еще один подарок XXI века.

С другой стороны, я уже говорила о клинических исследованиях этого лекарственного средства – все они выполнены на уровне последних международных стандартов, на достаточно большом количестве пациентов, в 19 странах: его эффективность и безопасность доказана. При этом статьи по препарату приняты и опубликованы в ведущих международных изданиях. Мы можем гордиться такой отечественной разработкой, достойной любого требовательного потребителя, включая международное здравоохранение. Что касается отношения врачей к отечественным продуктам, то наши ревматологи умеют оценивать достоинства и недостатки любого препарата. Олокизумаб, эффективность которого оценивалась и за рубежом в европейской когорте больных, и в азиатской когорте больных, и, как упоминалось выше, в международных программах CREDO, был по достоинству оценен ревматологами РФ. Еще раз хочется подчеркнуть, что в настоящее время в России созданы очень мощные фармацевтические предприятия, способные производить генно-инженерные биологические препараты

Беседовала Ирина Широкова

Анализ удовлетворенности пациентов, перенесших инсульт, медицинской реабилитацией с применением технологии мультимодальной коррекции

Е.В. Костенко^{1,2✉}, ekostenko58@yandex.ru, И.В. Погонченкова¹, Л.В. Петрова¹, А.Г. Кашежев¹, Е.В. Каверина¹, М.С. Филиппов¹, К.А. Козлова¹

¹ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Качество медицинской помощи по медицинской реабилитации (МР) определяется не только динамикой восстановления функций, но и зависит от показателя удовлетворенности пациентов, который обладает высокой информативностью и должен использоваться при ее оценке.

Цель. Изучить и проанализировать уровень удовлетворенности пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), качеством медицинских услуг по МР, оказанных с применением технологии мультимодальной коррекции двигательных и когнитивных нарушений, в ранний восстановительный период.

Материалы и методы. Проведен анонимный опрос 186 пациентов с ИИ, прошедших реабилитацию в стационарных и амбулаторных условиях Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого, по специально разработанной анкете, включающей 20 вопросов, а также анализ медико-социальных факторов, влияющих на удовлетворенность МР.

Результаты. Большинство опрошенных (89,8%) были в целом удовлетворены результатами МР, при этом более половины (65%) планируют в дальнейшем проходить МР с применением данной технологии. По мнению респондентов, на благоприятный результат МР оказывает влияние наличие рядом с пациентом родственников (76,0%) и наличие сиделки (14,0%), наличие высококвалифицированных врачей и сестринского персонала (38%), информированность о влиянии реабилитационных мероприятий на имеющиеся у них нарушения функций (94%). Почти 3/4 респондентов отметили, что наибольшее влияние на успешный исход реабилитации оказывает индивидуальный режим реабилитационной программы (72,0%). Вместе с тем 2/3 специалистов важным аспектом считают комплексную работу всех специалистов, осуществляющих МР (64,0%). Очень высоко оценили медицинский персонал – 44,1%, высоко – 34,9% и средне – 21,0%. Результатами МР в высокой степени довольны 36% пациентов, вполне довольны – 42%, оценку «в среднем нормально» дали 16% опрошенных. Среди основных причин неудовлетворенности МР названы: отдаленность проживания от медицинской организации, отсутствие родственников во время прохождения МР, большая продолжительность курса МР, недостаточная информированность о влиянии технологии мультимодальной коррекции на процесс восстановления нарушенных функций.

Заключение. Перенесшие инсульт пациенты высоко оценивают результаты МР и отмечают целесообразность более длительного курса МР, присутствия родственников во время занятий, более полного информирования о процессах восстановления.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, мультимодальная коррекция, удовлетворенность пациентов, качество управления медицинской помощью, социологический опрос, медико-социальные факторы

Благодарности: Авторы выражают благодарность С.А. Энеевой, студентке 5-го курса института клинической психологии и социальной работы Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова за помощь в опросе-анкетировании пациентов. Работа выполнена при поддержке Гранта Правительства г. Москвы № 1503–7/23.

Для цитирования: Костенко ЕВ, Погонченкова ИВ, Петрова ЛВ, Кашежев АГ, Каверина ЕВ, Филиппов МС, Козлова КА. Анализ удовлетворенности пациентов, перенесших инсульт, медицинской реабилитацией с применением технологии мультимодальной коррекции. *Медицинский совет*. 2024;18(3):20–30. <https://doi.org/10.21518/ms2024-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of satisfaction of stroke patients with medical rehabilitation using multimodal correction technology

Elena V. Kostenko^{1,2✉}, ekostenko58@yandex.ru, Irena V. Pogonchenkova¹, Liudmila V. Petrova¹, Alim G. Kashezhev¹, Elena V. Kaverina¹, Maksim S. Filippov¹, Ksenia A. Kozlova¹

¹ Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The quality of medical care is determined not only by the dynamics of functional recovery, but also depends on the patient satisfaction index, which is highly informative and should be used in its assessment.

Aim. To study and analyze the level of satisfaction of patients after ischemic stroke (IS) with the quality of MR services provided using the technology of multimodal correction of motor and cognitive disorders in the early recovery period.

Materials and methods. An anonymous survey was conducted of 186 patients with IS who underwent rehabilitation in inpatient and outpatient settings at the Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky, using a specially designed questionnaire including 20 questions, as well as an analysis of medical and social factors affecting MR satisfaction.

Results. The majority of respondents (89.8%) were generally satisfied the results of MR, while more than half (65%) plan to undergo further MR using this technology. According to respondents, the favorable result of MR is influenced by the presence of relatives next to the patient (76.0%) and in 14.0% by the presence of a nurse, the availability of special training in rehabilitation of doctors and nursing staff (38%), awareness of the impact of rehabilitation measures for their existing functional disorders (94%). Almost three quarters of respondents noted that the individual regime of the rehabilitation program has the greatest impact on the successful outcome of rehabilitation (72.0%). At the same time, two thirds of specialists consider an important aspect to be the comprehensive work of all specialists engaged in MR (64.0%). The medical staff was highly appreciated by 44.1%, 34.9% and 21.0% highly. 36% of patients are highly satisfied with the results of MR, 42% are quite satisfied, and 16% of respondents gave an assessment of "average, normal". Among the main reasons for dissatisfaction with MR are remoteness of residence from a medical organization, absence of relatives during the course of MR, the long duration of the MR course, lack of awareness information about the impact of multimodal correction technology on the restoration of impaired functions.

Conclusions. Based on the analysis of the overall patient satisfaction with the medical care provided by MR for stroke patients, using the technology of multimodal correction of motor and cognitive impairments, directions for improving the quality of medical services were identified.

Keywords: stroke, rehabilitation, multimodal correction, patient satisfaction, quality of medical care management, sociological survey, medical and social factors

Acknowledgment: The authors express their gratitude to Salima A. Eneeva, a 5th-year student of the Institute of Clinical Psychology and Social Work of the Pirogov Russian National Research Medical University for her help in interviewing patients. The work was supported by a Grant from the Government of Moscow No. 1503-7/23.

For citation: Kostenko EV, Pogonchenkova IV, Petrova LV, Kashezhev AG, Kaverina EV, Filippov MS, Kozlova KA. Analysis of satisfaction of stroke patients with medical rehabilitation using multimodal correction technology. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-123>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская реабилитация (МР) больных, перенесших инсульт, является одной из наиболее актуальных проблем, которая активно развивается в современной медицине. Это обусловлено, с одной стороны, широкой распространенностью сосудистых заболеваний головного мозга и высокой инвалидизацией пациентов [1], а с другой – открытиями в области фундаментальных основ пластических процессов в моторной коре при ее повреждении. Проведенные нейрофизиологические и нейроанатомические исследования на животных, а также визуализационные и другие неинвазивные методы картирования мозга у человека предоставили доказательства способности коры мозга к значительной функциональной перестройке. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что в активизации механизмов нейропластичности ЦНС важную роль играют различные методы реабилитационной терапии [2–6]. Эти данные, несомненно, послужили значительным стимулом к развитию новых технологий в области когнитивной и двигательной реабилитации.

Для эффективной нейрореабилитации значимым является понимание нейрофизиологических аспектов поражения

и восстановления ткани головного мозга. Известно, что активность восстановления нарушенных в результате инсульта функций меняется с течением времени [7, 8]. В литературе приводятся данные о том, что естественная нейропластичность наиболее активна и чувствительна к реабилитационным вмешательствам в первые 3–6 мес. от момента развития инсульта [9, 10]. Следовательно, изучение применения высокотехнологичных методов в раннем восстановительном периоде представляется наиболее актуальной задачей современной нейрореабилитации [9, 11].

Принципы использования современных технологий, направленных на восстановление когнитивно-двигательного функционирования, основываются на нескольких основных нейрофизиологических теориях:

- 1) межполушарной конкуренции (interhemispheric inhibition, IHI);
- 2) зеркальных нейронов (mirror neurons, MNs);
- 3) сенсомоторного обучения и переобучения.

К современным высокотехнологичным методам двигательной реабилитации принято относить технологии виртуальной и дополненной реальности и нейрокомпьютерные интерфейсы, технологии биологической обратной связи (БОС), программируемую функциональную стимуляцию с БОС по ЭМГ, роботизированную механотерапию [12].

Ориентация на динамику восстановления нарушенных функций как на единственный критерий эффективности и удовлетворенности медицинским обслуживанием представляется в настоящее время недостаточной концепцией. Собственное видение пациента как потребителя услуг системы здравоохранения становится центральным в концепции качества медицинского обслуживания. Удовлетворенность пациентов является одним из показателей качества оказания медицинской помощи, признанным не только в Российской Федерации, но и в других странах. Удовлетворенность пациентов качеством услуг складывается на основе сопоставления ожиданий пациента при обращении за услугой и фактическим опытом, связанным с данным обращением. Таким образом, уровень удовлетворенности как субъективной оценки качества услуг напрямую зависит от ожиданий, требований, которые не обязательно зафиксированы в административных регламентах и иных нормативных актах, регламентирующих оказание тех или иных услуг [13, 14].

Концепция ВОЗ выделяет несколько аспектов качества (качество структуры, качество результатов и качество процесса) и рассматривает проблему качества медицинской помощи и факторов, влияющих на нее с 4 основных позиций: максимального выполнения профессиональных функций, оптимального использования ресурсов, минимального риска для пациента и максимальной удовлетворенности пациента от взаимодействия с медицинской системой [15, 16].

Удовлетворенность медицинской помощью пациент оценивает со своих позиций, а медицинский персонал – со своих; эти оценки часто не совпадают, и причины таких расхождений многообразны. Пациент в своих оценках чаще полагается на представления об ожидаемых результатах лечения (не всегда реалистичных), субъективные ощущения и может с настороженностью относиться к лечению, не соответствующему его представлениям. S. Sidani и D.R. Epstein в 2016 г. при анализе 56 публикаций, соответствующих критериям доказательных исследований, выделили ряд основных факторов, влияющих на формирование удовлетворенности пациента полученной медицинской помощью: его желание продолжать лечение, воспринимаемая пациентом польза от лечения, форма и стиль общения с врачом, компетентность лечащего врача, а также переносимость лечения [17–19]. Врач же, напротив, больше полагается на данные физикальных и инструментальных обследований, динамику тестирования по унифицированным шкалам, нередко упуская из виду особенности субъективной интерпретации больным своего состояния [20].

Исходя из вышеизложенных позиций исследователей, можно сделать выводы, что удовлетворенность населения медицинской помощью во многом определяется четко слаженной системой и системным подходом к отдельным лечебным программам и деятельности врачей; удовлетворенность медицинской помощью рассматривается как один из критериев характеристики ее качества; качество медицинских услуг – это такое свойство процесса взаимодействия врача и пациента, которое обусловлено высокой

квалификацией медицинского персонала, т. е. способностью улучшить функционирование пациента при отсутствии нежелательных явлений и побочных реакций, декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Мониторинг мнений пациентов необходим, чтобы организаторы интеграции новых реабилитационных технологий в систему оказания медицинской помощи могли проявлять гибкость при совершенствовании новых технологий в соответствии с основными потребностями пациентов¹. Поскольку удовлетворенность медицинской помощью складывается из множества факторов, которые в большинстве случаев носят субъективный характер [21], наиболее информативным методом изучения мнения пациентов о работе системы здравоохранения признано проведение социологических опросов [22, 23].

Цель – изучить и проанализировать уровень удовлетворенности пациентов, перенесших ишемический инсульт, качеством медицинских услуг по медицинской реабилитации, оказанных с применением технологии мультимодальной коррекции двигательных и когнитивных нарушений, в ранний восстановительный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование, одобренное ЛЭК Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины (МНПЦ МРВСМ протокол № 3 от 15.02.2023), проведено на базе филиалов 3 и 7 МНПЦ МРВСМ имени С.И. Спасокукоцкого.

Для изучения мнения пациентов об их удовлетворенности организацией и качеством оказания медицинской помощи по МР была разработана анкета «Изучение мнения пациентов о применении технологии мультимодальной коррекции при оказании медицинской помощи по медицинской реабилитации в восстановительном периоде мозгового инсульта», которая содержала 20 вопросов, включавших мнение пациентов о работе среднего медицинского персонала и врачей; оценку условий пребывания и проведения процедур; удовлетворенность качеством и полнотой информации, предоставленной перед прохождением программы МР и работой медицинского центра в целом, а также наличие затруднений, связанных с получением услуги. Исследование было сфокусировано на общей удовлетворенности качеством медицинского обслуживания.

По вопросам респондентам предлагалось провести оценку с использованием 5-балльной рейтинговой шкалы, где 5 баллов – очень хорошая (максимальная) оценка, 1 балл – очень плохая (минимальная) оценка. Чтобы исключить возможные ошибки в ответах на вопросы анкеты, мы применили метод согласованных пар, используя 2 вопроса и их зеркальные вопросы. Вопрос и зеркальные вопросы имели противоположные цели. Ответы на отрицательно заданные вопросы были перекодированы по положительной шкале, так что высокий балл соответствовал

¹ Приказ Минздрава России от 19.07.2022 № 495 «Об утверждении методики расчета дополнительного показателя «Оценка общественного мнения по удовлетворенности населения медицинской помощью, процент» федерального проекта «Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации», входящего в национальный проект «Здравоохранение». Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-19072022-n-495-ob-utverzhdenii/>.

положительному отношению. Анализ основных компонентов ответов на вопросы с ортогональным вращением (варимакс) с нормализацией Кайзера показал, что подшкалы были загружены с правильными коэффициентами с альфа Кронбаха 0,76 [24].

Статистический анализ выполнялся с использованием IBM SPSS Statistics для Windows, версия 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Чтобы определить репрезентативность выборки, сравнивали возраст, пол с исследуемой популяцией, т.е. со всеми пациентами, которые получали технологии мультимодальной коррекции в период работы центра. Данные были представлены в виде сумм по подшкалам или в виде числа (в процентах). Определение статистической значимости различий проводилось с помощью дисперсионного анализа, распределение оценок для всех параметров являлось нормальным (по результатам применения критерия Колмогорова – Смирнова $p > 0,6$).

Оценка приверженности лечению пациентов была проведена специалистами по 10-балльной шкале, где 1 – минимальный балл (не соблюдает ни одну рекомендацию), 10 – максимальный балл (выполняет все рекомендации врача). 96,0% врачей указали, что пациенты в высокой степени привержены выполнению программы МР. Ни один врач не заявил, что кто-либо из пациентов игнорирует назначенное лечение или абсолютно не выполняет рекомендации специалиста. Успешный результат МР зависит и от понимания и принятия заболевания пациентами. С этой целью респондентам предлагалось оценить по 5-балльной шкале понимание и принятие заболевания, где 1 – минимальный балл (полное отрицание), 5 – максимальный балл (полностью понимает и принимает).

Анализ удовлетворенности пациентов проведением процедур медицинской реабилитации оценивали по 5-балльной шкале, где 1 – крайне плохо, а 5 – отлично.

Из 249 пациентов в ранний восстановительный период первичного ишемического инсульта (ИИ), приглашенных для участия в опросе-анкетировании, 186 прошли анонимное анкетирование (доля ответивших составила 74,7%) – 85 мужчин (45,7%), 101 женщина (54,3%), средний возраст – $60,4 \pm 8,7$ года. Давность перенесенного ИИ составила в среднем $54,4 \pm 6,1$ дня.

На МРТ головного мозга у 83 (44,6%) пациентов выявлены признаки перенесенного инфаркта головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии; у 76 человек (45,6%) – в бассейне левой средней мозговой артерии; у 27 пациентов (14,5%) зафиксированы очаги в стволе мозга и мозжечке.

Среди сопутствующих заболеваний ведущее место занимали болезни системы кровообращения (38,7%). Артериальная гипертензия наблюдалась у 169 (90,8%) пациентов; ишемическая болезнь сердца – у 121 (65,1%), стенокардии напряжения – у 93 (50,0%); ХСН I и II стадии по NYHA – у 62 (33,3%) и 43 (23,1%) пациентов соответственно. Среди исследуемых больных 56 (30,1%) человек страдали сахарным диабетом II типа. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки вне обострения диагностирована в 15,1% случаев (28 человек). Соматическое состояние всех больных соответствовало ремиссии или компенсации.

Неврологический синдромокомплекс состоял из координаторных (77,3%), двигательных (72,5%) и чувствительных (72,1%) нарушений. Умеренный и легкий правосторонний гемипарез выявлен у 72 пациентов, левосторонний гемипарез – в 75 случаях. Речевые расстройства встречались у 60 (26,2%) пациентов: элементы моторной афазии – у 33 пациентов; сенсорной – у 17 больных; смешанной афазии – у 4 человек.

При проведении нейропсихологического обследования у большей части пациентов с ИИ диагностированы когнитивные расстройства в виде умеренных когнитивных расстройств (49,5%, $n = 92$) и деменции легкой степени – у 21 (12,5%) больного со средним баллом по шкале MoCA $22,5 \pm 1,15$. Эмоциональные нарушения в виде субклинических форм тревоги и легких тревожных расстройств встречались в 40,9% случаев (76 пациентов); субклинической депрессии и депрессии легкой степени – у 9,7% (18 больных); органическое эмоционально-лабильное расстройство выявлено у 15,6% пациентов.

Все пациенты получали индивидуализированную программу медицинской реабилитации (ИПМР), которая включала базовую терапию в соответствии со Стандартами оказания медицинской помощи и технологию мультимодальной коррекции двигательных и когнитивных нарушений в соответствии с разработанным способом (патент на изобретение RU 2 813 807 C1) [25]. Программа МР представлена в *табл. 1*.

Оценку нежелательных явлений и побочных реакций проводили на каждой процедуре, также осуществлялся контроль АД, измерялась периферическая кислородная сатурация (SpO₂), до и после каждой реабилитационной процедуры проводили ЭКГ-телемониторинг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ мнения пациентов показал высокую значимость медицинского персонала в формировании удовлетворенности медицинской помощью. Пациентам предлагали оценить такие параметры, как внимательность, заинтересованность, доброжелательность, бескорыстие персонала. Из 186 опрошенных очень высоко оценили

- **Таблица 1.** Программа реабилитационных мероприятий
- **Table 1.** Rehabilitation program

Метод	Объем мероприятий, продолжительность
Тренинг на стабиллоплатформе с БОС [26]	№ 15, 3 раза в нед., 30 мин
Программируемая функциональная электростимуляция с БОС-ЭМГ [26]	№ 15, 3 раза в нед., 15 мин
Роботизированная механотерапия интерфейс «мозг-компьютер» [27]	№15, 3 раза в нед., 20 мин
Тренинг на сенсорной перчатке в виртуальной среде с БОС [27]	№ 15, 3 раза в нед., 40 мин
Эрготерапия в виртуальной среде VR Home с двойной когнитивно-двигательной и двигательнo-когнитивной задачами [28]	№ 15, 3 раза в нед., 20 мин

медицинский персонал 82 пациента (44,1%), высоко – 65 пациентов (34,9%) и 39 (21,0%) – средне, отрицательных оценок (низко, очень низко) получено не было. Согласно опубликованным данным, одним из наиболее существенных факторов, влияющих на удовлетворенность пациентов, является специфика их коммуникации с медицинскими сестрами. При этом пациенты склонны объяснять недостаточную внимательность медицинских сестер их повышенной занятостью и усталостью [29]. Полученные результаты созвучны выводам других российских исследователей, отмечающих, что отношение медицинского персонала к пациенту является фактором, существенно влияющим на удовлетворенность больного медицинской помощью [30]. Внимательное отношение медицинского персонала к пациенту влияет на его удовлетворенность медицинской помощью. В эксперименте с управляемым уровнем внимания к пациентам со стороны медицинских сестер, выполняющих назначения врача, было определено, что проявляемое к пациенту внимание повышает его удовлетворенность, в то время как невнимательность и грубое отношение существенно ее снижают [31].

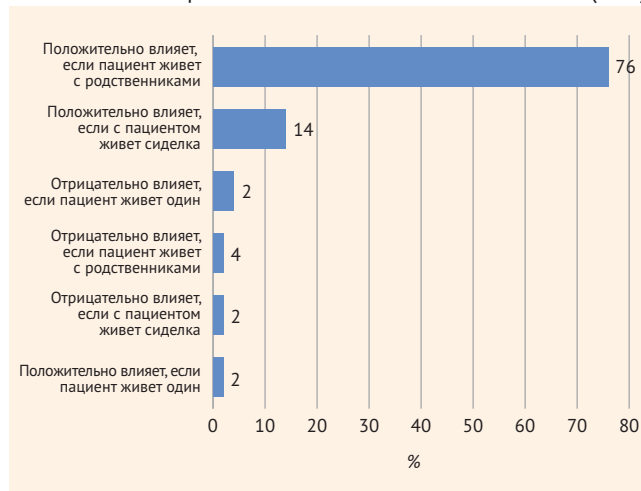
Более того, некоторые зарубежные авторы фактически ставят знак равенства между удовлетворенностью пациентов работой медицинских сестер и удовлетворенностью медицинской помощью в целом [32]. При этом улучшение условий работы медсестер может одновременно снизить риск их эмоционального выгорания на рабочих местах и риск текучести кадров, а также повысить удовлетворенность пациентов [33], что может быть особенно актуально в рамках МР, когда процесс лечения и восстановления длительный.

Большинство опрошенных оценили работу врачей нашего учреждения (профессионализм, неформальное отношение к делу, адекватность методов диагностики и лечения, искреннее желание помочь пациенту, заинтересованность в результатах) очень высоко (52%) и высоко (36%), как среднюю – 12%, отрицательных оценок получено не было.

Одной из важных задач МР пациентов, перенесших инсульт, является социально-психологическая работа с целью устранения эмоциональных расстройств [34, 35]. Данная гипотеза находит подтверждение среди опрошенных, которые считают, что на успешный исход МР оказывает влияние не только физическое (65,4%), но и психологическое (63,7%) состояние пациента. По данным зарубежных ученых, существенное влияние как на процесс, так и на исход МР среди пациентов, перенесших инсульт, оказывают их социализация и наличие рядом родственников, оказывающих посильную помощь и психологическую поддержку [36]. Результаты опроса подтвердили эту гипотезу (рис. 1).

По мнению респондентов, на благоприятный прогноз реабилитационных мероприятий оказывает влияние наличие рядом с пациентом родственников (76,0%), значительно меньше опрошенных отмечают влияние на прогноз наличие сиделки (14,0%). Специалисты связывают этот факт с тем, что лица данной профессии в меньшей степени нацелены на создание эмоционально-доверительной связи между собой и пациентом, тем самым оказывая

● **Рисунок 1.** Влияние проживания рядом с пациентом родственников или других лиц на успешность реабилитации (в %)
 ● **Figure 1.** The influence of living next to the patient of relatives or other persons on the success of rehabilitation (in %)



нейтральное или негативное воздействие на ход восстановительного процесса. Респонденты отметили положительное влияние самостоятельного проживания пациента (2,0%) на успешность МР, вместе с тем они указали, что наличие рядом родственника (2,0%) или сиделки (2,0%) оказывает отрицательное влияние на реабилитационный прогноз, уточняя при этом, что нередко родственники демотивируют пациента. Также респонденты указали, что на благоприятный прогноз оказывают влияние психологический настрой родственников и близких (76%), наличие специальной подготовки по реабилитации врачей и сестринского персонала (38%), а также наличие высокого уровня реабилитационного потенциала (36,0%).

К факторам, определяющим благоприятный прогноз, опрошенные отнесли информированность пациента о его заболевании, особенностях течения и влияние реабилитационных мероприятий на имеющиеся у них нарушения функций (94%). Было отмечено, что необходимо поддерживать контакт с пациентом: по телефону (48,0%); при следующем визите пациента (46,0%); по электронной почте (13,9%). Особого внимания заслуживают отрицательные ответы (12,0%) специалистов, которые мотивируют свой отказ отсутствием времени (6,0%) или что это входит в обязанности другого специалиста (6,0%). Данная тенденция свидетельствует о необходимости усиления дополнительной работы со специалистами с целью разъяснения им важности комплексного подхода не только к непосредственным процедурам реабилитации, но и к вопросам необходимости личного сопровождения на протяжении всей программы. Отсутствие сопровождения пациентов может привести к снижению мотивации и сомнениям в достижении реабилитационной цели, что затрудняет осуществление МР. Одним из способов повышения эмоционально-волевого настроения является поощрение самоконтроля. Респонденты отметили его влияние на успех МР, считая, что в случае поощрения самоконтроля пациент в дальнейшем с большим усердием работает над программой (65,8%), чувствует свою вовлеченность в реабилитационный процесс

и активное участие в нем, а также и заинтересованность врача в результатах МР (52,0%). Факторы, которые влияют на благоприятный результат МР, по мнению респондентов, представлены на *рис. 2*.

Почти три четверти респондентов отметили, что наибольшее влияние на успешный исход реабилитации оказывает индивидуальный режим выполнения реабилитационной программы (72,0%). Вместе с тем две трети специалистов считают, что комплексная работа всех специалистов, осуществляющих МР (64,0%), также является важным аспектом при организации медицинской помощи. Принципы комплексности и мультидисциплинарности приводят к более коротким срокам восстановления пациентов после инсульта [37]. Полученные данные коррелируют с данными современных отечественных исследований, в которых существенную роль в восстановлении и возвращении к труду отводят комплексной мультидисциплинарной работе с пациентом, перенесшим инсульт [38, 39].

На результат реабилитационного процесса существенное влияние оказывает приверженность пациентов лечению. Анализ данных результатов анкетирования показал, что среди пациентов, перенесших инсульт, все понимают свое состояние. Низкие баллы, выставленные врачами, характеризовались иногда низкой самокритикой со стороны пациента к своему состоянию, а иногда и переоценкой действительности, придавая слишком большое значение незначительным нарушениям. Средняя оценка врачами понимания и принятия заболевания пациентом составила $7,4 \pm 3,7$ балла. Таким образом, для достижения большей эффективности реабилитационных мероприятий необходимо проводить дополнительные беседы с пациентами с целью полного и детального обсуждения их состояния, результатов обследования и программы реабилитации.

Факторы, оказывающие влияние, по мнению респондентов, на достижение положительной динамики в реабилитационных мероприятиях, представлены на *рис. 3*.

По мнению респондентов, положительный настрой пациента на улучшение функционирования оказывает наибольшее влияние на эффективность реабилитации (68,0%). Использование памяток (56,0%) и проведение работы с родственниками по программе МР позволяют достичь целевых результатов. Таким образом, респонденты придают большее значение эмоциональному фактору, информированности и индивидуализации реабилитационной программы в вопросе благоприятного результата МР.

Для организации МР необходимо сопровождение пациентов не только на приеме, но и вне стен медицинской организации (*рис. 4*).

Респонденты считают, что необходимо привлекать к частым визитам пациентов со слабой степенью приверженности лечению посредством дополнительной беседы (42%) и выяснения причин отказа от назначенного лечения (40%) с целью поиска оптимального пути решения возникших трудностей у пациентов. Следует отметить, что существенная доля респондентов (26,0%) считает, что привлечение пациентов к более частым визитам является неоправданным. Врачи отметили, что если причиной несоблюдения указаний является сложный эмоциональный

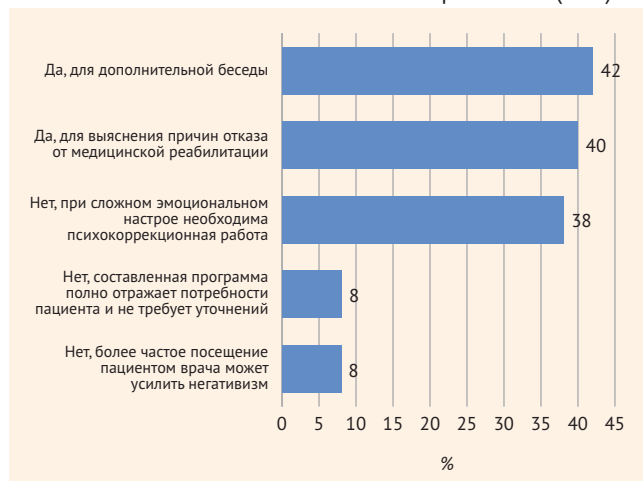
● **Рисунок 2.** Факторы, влияющие на эффективность реализации индивидуального плана медицинской реабилитации (в %)
● **Figure 2.** Factors influencing the effectiveness of the implementation of an individual medical rehabilitation plan (in %)



● **Рисунок 3.** Факторы, влияющие на положительную динамику при реабилитационных мероприятиях (в %)
● **Figure 3.** Factors influencing the positive dynamics of rehabilitation activities (in %)



● **Рисунок 4.** Мнения врачей о планировании и вовлечении пациентов, не приверженных лечению, к частым визитам (в %)
● **Figure 4.** Doctors' opinions on planning and involving patients who are not committed to treatment in frequent visits (in %)



настрой (38%), то работу с пациентом должен проводить психолог, а частые визиты к врачу могут вызвать еще больший негативизм и непонимание со стороны пациента (8,0%). Большинство специалистов (97,1%) указали, что на приверженность лечению влияет назначение пациенту даты следующего визита во время приема. Опрошенные считают, что обсуждение даты следующей консультации является показателем заинтересованности специалиста в процессе реализации программы МР и ее результатах (72,0%). Вместе с тем есть респонденты (4,0%), которые считают, что нет необходимости в назначении следующего визита, полагая, что пациент должен самостоятельно планировать свое время, в том числе и на реабилитацию. Существенное влияние оказывает обучение членов семьи с целью обеспечения ежедневной поддержки в достижении контроля лечения на успех реабилитации. Врачи считают, что для успешной реабилитации имеет значение получение помощи от членов семьи и друзей, а при необходимости – от социальных служб. Респонденты указали, что правильно обученный человек сможет корректно помогать пациенту, выполняя инструкции по МР (70,0%), также участие членов семьи создает положительный эмоциональный настрой (60,0%). Среди опрошенных 95,6% считают, что большое значение на эффективность МР оказывает информированность пациента о рекомендованных изменениях образа жизни, терапии и обеспечение его письменной информацией о назначениях (рис. 5).

Необходимо проводить консультации относительно образа жизни при первом визите (52,0%), а также при каждом последующем визите, независимо от выполнения пациентом рекомендаций по коррективке образа жизни (44,0%). Не информируют пациентов о рекомендованных изменениях образа жизни 6,0% опрошенных, мотивируя это наличием в медицинских организациях специальных стендов и памяток, а также указав, что данным информационным сопровождением занимаются другие специалисты.

Важным аспектом является оценка пациентами процесса осуществления мониторинга МР (рис. 6).

При анализе способов проведения мониторинга достигнутого лечения ведущую роль респонденты отдали опросу пациента при визите (100,0%), ЭКГ-телемониторингу до и после каждой реабилитационной процедуры (100,0%) и оценке результатов тестирования (88%). Врачи отметили, что мониторинг достигнутого результата МР проводится медицинской организацией, в которой работает респондент ($84,0 \pm 5,7\%$), также признали важность и необходимость личного мониторинга результатов МР пациентов ($92,0 \pm 5,6\%$). Респонденты считают, что мониторинг достигнутых результатов МР относится к компетенциям Министерства здравоохранения Российской Федерации ($18,0 \pm 4,4\%$) или к функциям Департамента здравоохранения города Москвы ($26,0 \pm 5,0\%$). Данные результаты свидетельствуют о том, что врачи имеют представление о функциях, структуре мониторинга, а также о способах его реализации. По мнению Г.В. Артамоновой и др. в 2013 г., регулярное проведение мониторинга удовлетворенности пациентов качеством оказываемой медицинской помощи является полезным и необходимым условием [40]. При этом важно

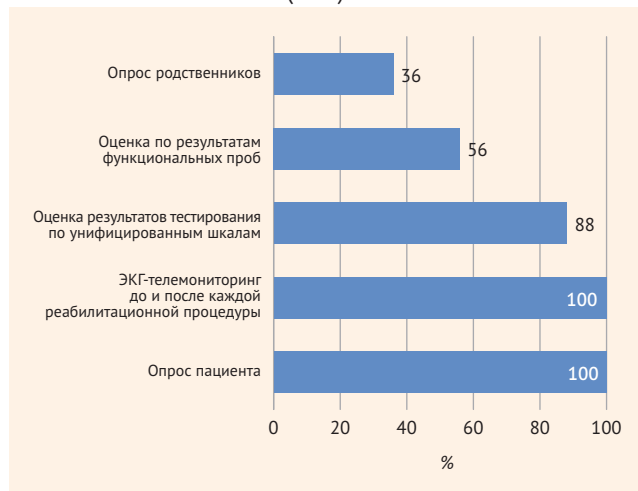
● **Рисунок 5.** Информирование пациента о рекомендованных изменениях образа жизни и терапии (в %)

● **Figure 5.** Informing the patient about recommended lifestyle changes and therapy (in %)



● **Рисунок 6.** Способ проведения мониторинга нежелательных явлений и медицинской реабилитации (в %)

● **Figure 6.** The method of monitoring adverse events and medical rehabilitation (in %)



вовлечение пациентов в организацию реабилитационного процесса не только на уровне оценок удовлетворенности, но и на этапе планирования реабилитационных программ. В ряде исследований с высоким уровнем доказательности установлено, что участие пациента в принятии решения о лечении, а также и обсуждение с ним назначений являются важными факторами, способствующими формированию удовлетворенности [41]. В то же время назначения, сделанные без ведома пациента, в правильности выбора которых врач сомневался (и пациенту это было известно), снижают удовлетворенность пациента [42].

Результатами МР в высокой степени довольны 36% пациентов (на 100% улучшилось функционирование в соответствии с ожиданиями и реабилитационной целью), вполне довольны – 42% (на 75% улучшилось функционирование), оценку «в среднем, нормально» дали 16% опрошенных и 6% опрошенных остались не довольны полученными результатами. Проведенный анализ причин

отсутствия удовлетворенности результатами МР показал, что ведущей являлась несогласованность между пациентом и членами МДРК реабилитационной цели, недостаточное информирование пациента о выраженности имеющихся у него нарушений функций и что реабилитационные мероприятия были направлены на адаптацию к имеющемуся у пациента неврологическому дефекту. Среди пациентов, не довольных результатами МР, каждый второй отметил, что она на 75%, и каждый третий, – на 50%, не повлияла на функционирование в соответствии с ожиданиями пациента. Полученные данные согласуются с опубликованными данными о том, что ожидания пациентов значительно влияют на их удовлетворенность качеством оказания медицинской помощи, более реалистичные ожидания перед посещением приводили к большей удовлетворенности пациентов, чем у пациентов с идеализированными надеждами [43]. Метод обсуждения врачом и пациентом медицинских назначений носит название SDM-подход (Shared Decision Making – совместное принятие решений) и является перспективным способом повышения удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи. По результатам нескольких крупных рандомизированных исследований в онкологической практике опыт SDM оценивается как положительно влияющий на формирование удовлетворенности пациентов, а обучение врачей SDM приносит ощутимую пользу [44].

Анализ удовлетворенности пациентов проведением процедур МР представлен в *табл. 2*.

В большинстве случаев все предложенные параметры были оценены как «отлично» и «хорошо», что свидетельствует о достаточно хорошо организованном реабилитационном процессе, создающем у пациента позитивное отношение к проводимым реабилитационным вмешательствам.

Об удовлетворенности пациента качеством предоставляемой реабилитационной помощи с применением технологии мультимодальной коррекции можно судить по намерению в дальнейшем использовать сервис. Результаты опроса показали, что более половины (65%) опрошенных лиц планируют в дальнейшем проходить медицинскую реабилитацию с применением данной технологии и 35% ответили «пока не знаю».

Большинство опрошенных пациентов (89,8%, $n = 167$) были в целом удовлетворены полученной медицинской помощью, что превышает данные оценки общественного мнения об удовлетворенности населения медицинской помощью (78,1%, $n = 1973$) по данным опроса за 2023 г.²

Среди основных причин неудовлетворенности были названы следующие: отдаленность проживания от медицинской организации, необходимость предоставления документированной медицинской информации об имеющихся заболеваниях, желание присутствия родственников во время прохождения МР, большая продолжительность курса МР (5 нед.), не достаточно понятное информирование о влиянии технологии мультимодальной коррекции на процесс восстановления нарушенных функций.

На основании проведенного анализа общей удовлетворенности пациентов оказываемой медицинской помощью по МР пациентов, перенесших ИИ, с применением технологии мультимодальной коррекции двигательных и когнитивных нарушений основными направлениями по улучшению качества оказания медицинских услуг можно назвать следующие:

1) Составление индивидуального плана медицинской реабилитации в соответствии с потребностями пациента и реабилитационной целью членами МДРК при обязательном участии пациента или его представителей.

2) Информирование пациента о реалистичных и достижимых реабилитационных целях, которые могут быть достигнуты за определенный временной период при применении технологии мультимодальной коррекции.

3) Информирование пациента и его родственников об особенностях нарушения функций у пациента, развившихся вследствие перенесенного инсульта, результатах обследования и характере воздействия применяемой реабилитационной технологии.

4) Формирование мотивированности пациента на выполнение реабилитационной программы целесообразно проводить при участии всех членов МДРК уже при первичном консультировании пациента с обязательным

² Приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 28.04.2023 № 76 «Об утверждении Методики организации и проведения страховыми медицинскими организациями выборочного опроса (анкетирования) застрахованных по обязательному медицинскому страхованию лиц для оценки их удовлетворенности деятельностью медицинских организаций». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406935680/>.

● **Таблица 2.** Удовлетворенность пациентов проведением процедур медицинской реабилитации (в %)

● **Table 2.** Patient satisfaction with medical rehabilitation procedures (in %)

N	Параметры оценки	1 Крайне плохо	2 Плохо	3 Удовлетворительно	4 Хорошо	5 Отлично
1	Вежливость и внимательность медицинского персонала	–	2	13	27	58
2	Объяснение врачом результатов проведенных исследований	–	–	9	26	65
3	Объяснение врачом цели и задач проводимого реабилитационного вмешательства	–	–	11	12	77
3	Выявление врачом изменений состояния здоровья в процессе тренировок с учетом жалоб пациента	–	–	2	11	87
4	Оперативность изменения режима и интенсивности тренинга при появлении жалоб пациента	–	–	2	6	92
5	Назначение и объяснение врачом рекомендаций по самостоятельным занятиям в домашних условиях	–	–	4	5	91

включением медицинского психолога для решения вопроса о необходимости психокоррекционных мероприятий.

5) Необходимость непрерывного комплексного сопровождения пациентов на всем протяжении медицинской реабилитации с целью своевременного выявления нежелательных явлений и побочных реакций, субкомпенсации/декомпенсации сопутствующих заболеваний, коррекции программы реабилитации и оценки удовлетворенности пациента.

6) Оценка эффективности проводимых реабилитационных мероприятий членами МДРК совместно с пациентом и его родственниками.

7) Важным аспектом в оказании МР, по мнению опрошенных, является работа с родственниками – организация специальных школ для родных и близких пациента с целью обучения их правильной работе с больным и разъяснения влияния близких людей на всем протяжении медицинской реабилитации.

Применяемые способы повышения удовлетворенности пациента разнообразны, однако роль ряда из них на данный момент исследована недостаточно. К предполагаемым эффективным факторам также можно отнести сокращение времени ожидания пациентами мероприятий МР, а также факторы, снижающие тревожность: доступность ответов на беспокоящие вопросы, понимание своего состояния, коммуникацию с персоналом, демонстрирующим заботу и внимание о здоровье пациента и воспринимающим его шире, чем только как больного, совместное решение проблем и обсуждение планирования процесса реабилитации с врачом.

Еще один из наиболее существенных аспектов формирования удовлетворенности пациентов – предотвращение эмоционального выгорания медицинского персонала и формирование системы мотивированного человеческого участия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неудовлетворенность пациента медицинской помощью не всегда требует активных мероприятий по устранению недостатков, однако наличие такого факта является основанием для усиления мер профилактики ненадлежащего оказания медицинской помощи. Разработка механизмов контроля за удовлетворенностью медицинской помощью служит одним из значимых элементов для решения проблемы качества медицинской помощи и совершенствования МР.

Показатель удовлетворенности пациентов медицинской помощью, несмотря на наличие компонента субъективности, обладает высокой информативностью и должен использоваться при оценке качества медицинской помощи. Проведение внутреннего аудита позволяет выявить и устранить негативные факторы, влияющие на ожидания пациентов, что является особенно актуальным при внедрении новых реабилитационных технологий оказания медицинской помощи у пациентов, перенесших инсульт.

Поступила / Received 22.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2024
Принята в печать / Accepted 21.03.2024

Список литературы / References

1. Пирадов МА, Максимова МЮ, Танашян ММ. *Инсульт: пошаговая инструкция*. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2020. 288 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970457825/?anchor=table_0ei7bj.
2. Shim HG, Lee YS, Kim SJ. The Emerging Concept of Intrinsic Plasticity: Activity-dependent Modulation of Intrinsic Excitability in Cerebellar Purkinje Cells and Motor Learning. *Exp Neurobiol*. 2018;27(3):139–154. <https://doi.org/10.5607/en.2018.27.3.139>.
3. Celnik P. Understanding and modulating motor learning with cerebellar stimulation. *Cerebellum*. 2015;14(2):171–174. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0607-y>.
4. Darmani G, Zipser CM, Böhrer GM, Deschet K, Müller-Dahlhaus F, Belardinelli P et al. Effects of the Selective $\alpha 5$ -GABAAR Antagonist S44819 on Excitability in the Human Brain: A TMS-EMG and TMS-EEG Phase I Study. *J Neurosci*. 2016;7;36(49):12312–12320. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1689-16.2016>.
5. Minnerup J, Strecker JK, Wachsmuth L, Hoppen M, Schmidt A, Hermann DM et al. Defining mechanisms of neural plasticity after brainstem ischemia in rats. *Ann Neurol*. 2018;83(5):1003–1015. <https://doi.org/10.1002/ana.25238>.
6. Klingner CM, Kattlun J, Krolopp L, Jochmann E, Volk GF, Brodoehl S et al. Shaping the Sensory-Motor Network by Short-Term Unresolvable Sensory-Motor Mismatch. *Front Neurol*. 2022;12:793662. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.793662>.
7. Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, Prist V, Zhang X, Dispa D, Bleyenheuft Y. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:442. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00442>.
8. Van Lieshout ECC, van der Worp HB, Visser-Meily JMA, Dijkhuizen RM. Timing of repetitive transcranial magnetic stimulation onset for upper limb function after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2019;10:1269. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01269>.
9. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1677–1684. <https://doi.org/10.1056/nejmcp043511>.
10. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neural Res Pract*. 2020;2:17. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00060-6>.
11. Haghighi FM, Kordi Yoosefinejad A, Razeghi M, Shariat A, Bagheri Z, Rezaei K. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on functional indices of affected upper limb in patients with subacute stroke. *J Biomed Phys Eng*. 2021;11(2):175–184. <https://doi.org/10.31661/jbpe.voi0.879>.
12. Хрулев АЕ, Курятникова КМ, Белова АН, Попова ПС, Хрулев СЕ. Современные технологии реабилитации пациентов с двигательными нарушениями в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2022;14(6):64–78. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.07>.
13. Khrulev AE, Kuryatnikova KM, Belova AN, Popova PS, Khrulev SE. Modern Rehabilitation Technologies of Patients with Motor Disorders at an Early Rehabilitation of Stroke (Review). *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2022;14(6):64–78. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.07>.
14. Бойков ВЭ, Добролюбова ЕИ, Зыбуновская НВ, Покида АН, Южаков ВН. Результаты исследования общей удовлетворенности граждан качеством государственных и муниципальных услуг. *Социология власти*. 2012;1(1):40–65. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-issledovaniya-obschey-udovletvoryonnosti-grazhdan-kachestvom-gosudarstvennyh-i-munitsipalnyh-uslug>.
15. Bojkov VE, Dobrolyubova EI, Zybunovskaya NV, Pokida AN, Yuzhakov VN. The results of the study of the general satisfaction of citizens with the quality of public and municipal services. *Sociologiya Vlasti*. 2012;1(1):40–65. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-issledovaniya-obschey-udovletvoryonnosti-grazhdan-kachestvom-gosudarstvennyh-i-munitsipalnyh-uslug>.
16. Jacobs JWM, Ekelboom R, Jacobs JPAM, van der Molen T, Sanderma R. Patient satisfaction with a teleradiology service in general practice. *BMC Fam Pract*. 2016;10:17. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0418-y>.
17. Ozkaynak M, Brennan PF, Hanauer DA, Johnson S, Aarts J, Zheng K, Haque SN. Patient-centered care requires a patient-oriented workflow model. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(e1):14–16. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-001633>.
18. Vuori XH. *Обеспечение качества медицинского обслуживания: концепции и методологии*. Копенгаген: BO3; 1985. 179 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1173/.
19. Vuori XH. Ensuring the quality of medical care: concepts and methodologies. Copenhagen: WHO; 1985. 179 p. (In Russ.) Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1173/.
20. Sidani S, Epstein DR, Fox M, Miranda J. Psychometric Properties of the Treatment Perception and Preferences Measure. *Clin Nurs Res*. 2018;27(6):743–761. <https://doi.org/10.1177/1054773816654137>.

18. Poitras ME, Maltais ME, Bestard-Denommé L, Stewart M, Fortin M. What are the effective elements in patient-centered and multimorbidity care? A scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):446. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3213-8>.
19. Nauphal M, Leyfer OT, Ward-Ciesielski EF, Pincus DB. Predictors of Treatment Satisfaction Among Adolescents Following an Intensive Cognitive-Behavioral Intervention for Panic Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2021;52(4):669–680. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01052-y>.
20. Mallidou AA, Frisch N, Doyle-Waters MM, MacLeod MLP, Ward J, Atherton P. Patient-Oriented Research Competencies in Health (PORCH) for patients, healthcare providers, decisionmakers and researchers: protocol of a scoping review. *Syst Rev*. 2018;7(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0762-1>.
21. Суслин СА, Вавилов АВ, Гиньятулина РИ. Удовлетворенность пациентов городской многопрофильной больницы медицинским обслуживанием. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018;5(4):118–125. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-4-12>.
22. Sustin SA, Vavilov AV, Ginyatulina RI. Patient satisfaction of a city multidisciplinary hospital with medical care. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018;5(4):118–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-4-12>.
23. Касапов КИ, Некрасов АЮ, Величко ЕА. Социологический опрос пациентов хирургического профиля как инструмент изучения удовлетворенности оказываемой медицинской помощи. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017;16(4):38–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsiologicheskii-opros-patsientov-hirurgicheskogo-profilya-kak-instrument-izucheniya-udovletvorennosti-okazyvaemoj-meditsinskoj-pomoschi>.
24. Касапов КИ, Некрасов АЮ, Величко ЕА. A sociological survey of surgical patients as a tool for studying the satisfaction of medical care provided. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(4):38–42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsiologicheskii-opros-patsientov-hirurgicheskogo-profilya-kak-instrument-izucheniya-udovletvorennosti-okazyvaemoj-meditsinskoj-pomoschi>.
25. Полунина НВ, Тяжелников АА, Погонин АВ, Костенко ЕВ. Удовлетворенность пациентов с COVID-19 качеством медицинской помощи, оказанной в форме дистанционных телемедицинских консультаций. *Вестник РГМУ*. 2020;6(1):142–148. Режим доступа: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2020/6/16/content?lang=ru>.
26. Полунина НВ, Тяжелников АА, Погонин АВ, Костенко ЕВ. Covid-19 patients' satisfaction with quality of medical care provided in the form of telemedicine consultations. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;6(1):142–148. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2020/6/16/content?lang=ru>.
27. Riessman CK. *Narrative analysis*. Newbury Park, CA: Sage Publications; 1993. 79 p. (In Russ.) Available at: <https://archive.org/details/narrativeanalysisi0000ries>.
28. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Погонченкова ИВ, Воронцова СО, Непринцева НВ, Шурупова СТ, Копашева ВД. *Способ мультимодальной коррекции двигательных и когнитивных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт*. Патент RU 2023105046, 19.02.2024. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2813807C1/ru>.
29. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Погонченкова ИВ, Воронцова СО, Непринцева НВ, Шурупова СТ, Копашева ВД. A method of multimodal correction of motor and cognitive impairments in patients who have suffered an ischemic stroke. Patent RU 2023105046, 02/19/2024. (In Russ.) Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2813807C1/ru>.
30. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Погонченкова ИВ, Нахрапов ДИ, Рыльский АВ. *Методика применения БОС-стабилометрического тренинга и программируемой функциональной электростимуляции в медицинской реабилитации пациентов с постинсультными статолокомоторными нарушениями*. М.: ГИУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ; 2023. 50 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/methodical.html?p=2>.
31. Костенко ЕВ, Погонченкова ИВ, Петрова ЛВ, Лутохин ГМ, Кашежев АГ, Турова ЕА. *Методика применения технологии интерфейс мозго-компьютер и сенсорных перчаток с биологической обратной связью на этапах медицинской реабилитации пациентов с постинсультной дисфункцией верхней конечности*. М.: ГИУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ; 2023. 37 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/methodical.html?p=2>.
32. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Погонченкова ИВ, Воронцова СО, Непринцева НВ, Шурупова СТ, Полищук АС. *Эрготренинг в виртуальной среде VR Home*. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2023611644, 07.12.2022. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tjsrib>.
33. Кобякова ОС, Деев ИА, Тюфиллин ДС, Куликов ЕС, Табакаев НА, Воробьева ОО. Удовлетворенность медицинской помощью: как измерить и сравнить? *Социальные аспекты здоровья населения*. 2016;3(49). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-49-3-5>.
34. Kobayakova OS, Deev IA, Tyufilin DS, Kulikov ES, Tabakaev NA, Vorobyeva OO. Satisfaction with health care: how to measure and compare? *Social Aspects of Population Health*. 2016;3(49). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-49-3-5>.
35. Цыганков БД, Малыгин ЯВ. Подходы к изучению факторов, влияющих на удовлетворенность пациентов медицинской помощью (по данным иностранной литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014;22(4):18–22. Режим доступа: <https://istina.msu.ru/publications/article/24855543/>.
36. Tsygankov BD, Malygin YaV. The approaches to investigation of factors impacting satisfaction of patients with medical care (according international publications data). *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2014;22(4):18–22. (In Russ.) Available at: <https://istina.msu.ru/publications/article/24855543/>.
37. Hayes E. Nurse practitioners and managed care: patient satisfaction and intention to adhere to nurse practitioner plan of care. *J Am Acad Nurse Pract*. 2007;19(8):418–426. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2007.00245.x>.
38. Харитонов СВ, Лямина НР, Зайцев ВП. Факторы формирования удовлетворенности больных медицинской помощью. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):98–105. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-98-105>.
39. Kharitonov SV, Lyamina NP, Zaitsev VP. The most frequently cited factors (and their contribution) of patients' satisfaction with medical care. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(2):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-98-105>.
40. Тяжелников АА, Костенко ЕВ, Гушин МВ, Кузнецова АС. Особенности профессионального выгорания и субъективно значимых факторов стресса у врачей, оказывавших дистанционные телемедицинские услуги в период пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(33):21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-21-25>.
41. Tyazhelnikov AA, Kostenko EV, Gushchin MV, Kuznetsova AS. Features of professional burnout and subjectively significant stress factors in doctors who provided remote telemedicine services during COVID-19 pandemic. *Medical Alphabet*. 2020;(33):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-21-25>.
42. Светкина АА. Психологическая реабилитация больных с ОНМК. *Медицинская психология в России*. 2016;8(5):7. <https://doi.org/10.24411/2219-8245-2016-15070>.
43. Svetkina AA. Psychological rehabilitation of patients with acute cerebral blood disorder. *Medicinskaya Psihologiya v Rossii*. 2016;8(5):7. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2219-8245-2016-15070>.
44. Ермакова НГ. Психологическая реабилитация больных с последствиями инсульта в условиях восстановительного лечения. *Медицинская психология в России*. 2018;10(2):9. <https://doi.org/10.24411/2219-8245-2018-12090>.
45. Ermakova NG. Psychological rehabilitation of patients after stroke in conditions of restorative treatment. *Meditsinskaya Psihologiya v Rossii*. 2018;10(2):9. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2219-8245-2018-12090>.
46. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>.
47. Marcheschi E, Von Koch L, Pessah-Rasmussen H, Elf M. Home setting after stroke, facilitators and barriers: A systematic literature review. *Health Soc Care Community*. 2018;26(4):e451–e459. <https://doi.org/10.1111/hsc.12518>.
48. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe. Introduction, Executive Summary and Methodology. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(2):125–155. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.18.05143-2>.
49. Скворцова ВИ, Иванова ГЕ, Стаховская ЛВ. Организация мультидисциплинарной реабилитации в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров. *Доктор.Ру*. 2010;(8):42–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-multidistsiplinarnoy-reabilitatsii-v-usloviyah-pervichnyh-sosudistykh-otdeleniy-i-regionalnyh-sosudistykh-tsentrov>.
50. Skvortsova VI, Ivanova GE, Stakhovskaya LV. Organization of a multidisciplinary rehabilitation in primary vascular branches and regional cardiovascular centers. *Doktor.Ru*. 2010;(8):42–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-multidistsiplinarnoy-reabilitatsii-v-usloviyah-pervichnyh-sosudistykh-otdeleniy-i-regionalnyh-sosudistykh-tsentrov>.
51. Артамонова ГВ, Макаров СА, Черкасс НВ, Костомарова ТС, Барбараш ОЛ. Удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи как показатель результативности. *Методы менеджмента качества*. 2013;12:32–37. Режим доступа: <https://ria-stk.ru/mmq/adetail.php?ID=79563>.
52. Artamonova GV, Makarov SA, Cherkass NV, Kostomarov TS, Barbarash OL. Patient satisfaction with the quality of medical care as an indicator of effectiveness. *Methods of Quality Management*. 2013;12:32–37. (In Russ.) Available at: <https://ria-stk.ru/mmq/adetail.php?ID=79563>.
53. Hirsch O, Keller H, Albohn-Kühne C, Kronen T, Donner-Banzhoff N. Satisfaction of patients and primary care physicians with shared decision making. *Eva Health Prof*. 2010;33(3):321–342. <https://doi.org/10.1177/0163278710376662>.
54. Pace EJ, Somerville NJ, Enyioha C, Allen JP, Lemon LC, Allen CW. Effects of a Brief Psychosocial Intervention on Inpatient Satisfaction: a Randomized Controlled Trial. *Fam Med*. 2017;49(9):675–678. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045983/>.
55. Duivenvoorden T, Verburg H, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM, Reijnen M. Patient expectations and satisfaction concerning total knee arthroplasty. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;160:534. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120729/>.
56. Almeida RS, Bourliataux-Lajoine S, Martins M. Satisfaction measurement instruments for healthcare service users: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2015;31(1):11–25. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00027014>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Костенко, И.В. Погонченкова**

Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова**

Написание текста – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова**

Сбор и обработка материала – **Л.В. Петрова, А.Г. Кашежев, Е.В. Каверина, К.А. Козлова**

Обзор литературы – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова, М.С. Филиппов**

Анализ материала – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова, М.С. Филиппов**

Статистическая обработка – **Л.В. Петрова, А.Г. Кашежев**

Редактирование – **Е.В. Костенко**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Костенко, И.В. Погонченкова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Kostenko, Irena V. Pogonchenkova**

Study concept and design – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova**

Text development – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova**

Collection and processing of material – **Liudmila V. Petrova, Alim G. Kashezhev, Elena V. Kaverina, Ksenia A. Kozlova**

Literature review – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova, Maksim S. Filippov**

Material analysis – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova, Maksim S. Filippov**

Statistical processing – **Liudmila V. Petrova, Alim G. Kashezhev**

Editing – **Elena V. Kostenko**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Kostenko, Irena V. Pogonchenkova**

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; врач-невролог, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>; ekostenko58@mail.ru

Погонченкова Ирэна Владимировна, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>; pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

Петрова Людмила Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Кашежев Алим Гумарович, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-7483-1796>; kashezhevalim@gmail.com

Каверина Елена Вячеславовна, врач-невролог, заведующий отделением неврологии филиала №3, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; <https://orcid.org/0009-0000-2881-9542>; elenakaverina@rambler.ru

Филиппов Максим Сергеевич, заведующий филиалом №3, врач физической реабилитационной медицины, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-9522-5082>; apokrife@bk.ru

Козлова Ксения Андреевна, врач-невролог филиала №3, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; <https://orcid.org/0009-0008-2606-5419>; kseniya55555@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; Neurologist, Professor of the Department of Neurology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>; ekostenko58@mail.ru

Irena V. Pogonchenkova, Dr. Sci. (Med.), Director, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>; pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

Liudmila V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Senior Member, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Alim G. Kashezhev, Cand. Sci. (Med.), Senior Member, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7483-1796>; kashezhevalim@gmail.com

Elena V. Kaverina, Head of Neurology Department of Branch No. 3, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2881-9542>; elenakaverina@rambler.ru

Maksim S. Filippov, Head of Branch No. 3, Doctor of Physical Rehabilitation Medicine, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9522-5082>; apokrife@bk.ru

Ksenia A. Kozlova, Neurologist of Branch No. 3, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-2606-5419>; kseniya55555@mail.ru

Долгосрочная комбинированная антиагрегантная терапия при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта

Е.В. Костенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>, ekostenko58@mail.ru

Л.В. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>, ludmila.v.petrova@yandex.ru

М.А. Энеева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>, eneeva.m@yandex.ru

¹ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Высокий риск повторных ишемических событий после некардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ), распространенность которых составляет 25% всех инсультов в РФ, определяет необходимость поиска эффективных и безопасных стратегий вторичной профилактики.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинации ингибиторов АДФ-рецепторов (дипиридамола) с ацетилсалициловой кислотой (АСК) при вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 229 пациентов в ранний восстановительный период некардиоэмболического ИИ (женщин – 139, мужчин – 90), средний возраст 59,0 ± 5,7 года. Средняя давность ИИ составила 54,4 ± 6,1 дня. Все пациенты получали программу мультимодальной медицинской реабилитации (ММР). Пациентам назначалась двойная антитромбоцитарная терапия препаратами АСК 75 мг в сутки и дипиридамола в суточной дозе 225 мг. Оценивался неврологический, нейропсихологический статус пациента, качество жизни и гемореологические показатели исходно (Т0), после проведения ММР (Т1, 6 нед.) и через 12 мес. после ИИ (Т2).

Результаты. Технология ММР позволила достоверно ($p < 0,05$) улучшить двигательные, координаторные функции пациентов, когнитивный и эмоциональный статус, что подтверждалось динамикой соответствующих шкал. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии не выявило значимых побочных реакций и ухудшения состояния пациентов как в процессе ММР, так и в периоде наблюдения. Комбинация АСК с дипиридамолом хорошо переносилась. По завершении исследования повторных ИИ, инфарктов миокарда, фатальных кровотечений не регистрировалось. В 5,2% случаев у пациентов с очень высокими рисками сердечно-сосудистых осложнений наблюдалась ТИА. Эффективность проводимой двойной антитромбоцитарной терапии подтверждалась снижением уровня агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$).

Выводы. Показана высокая эффективность вторичной профилактики ИИ комбинацией АСК и дипиридамола при хорошей переносимости и безопасности.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, вторичная профилактика, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, дипиридапол

Для цитирования: Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Энеева МА. Долгосрочная комбинированная антиагрегантная терапия при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. *Медицинский совет.* 2024;18(3):32–40. <https://doi.org/10.21518/ms2024-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term combined antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic stroke

Elena V. Kostenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>, ekostenko58@mail.ru

Liudmila V. Petrova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>, ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>, eneeva.m@yandex.ru

¹ Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The high risk of recurrent ischemic events after non-cardioembolic ischemic stroke (IS), the prevalence of which is 25% of all strokes in the Russian Federation, determines the need to search for effective and safe secondary prevention strategies.

Aim. The study was to evaluate the efficacy and safety of a combination of ADP receptor inhibitors (dipyridamole) with acetylsalicylic acid in patients with ischemic stroke (IS) in the secondary prevention of noncardioembolic stroke.

Materials and methods. 229 patients in the early recovery period of noncardioembolic IS (139 women, 90 men), with an average age of 59.0 ± 5.7 years were included in the study. The duration of IS was 54.4 ± 6.1 days. All patients received a multimodal medical rehabilitation (MMR) program. Long-term double antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg per day and dipyridamole at a daily dose of 225 mg divided into 3 doses were prescribed to all the patients. The neurological and neuropsychological status of the patient, quality of life and hemorheological parameters were assessed initially (T0), after MMR (T1, 6 weeks) and 12 months after IS (T2).

Results. Motor and coordination indicators of patients as well as the cognitive and emotional parameters were significantly ($p < 0,05$) improved due to MMR technology. These were confirmed by the dynamics of the corresponding scales. The prescribed double antiplatelet therapy did not cause significant adverse events and worsening of the patients' well-being both during the MMR process and during the observation period. The combination of ASA with dipyridamole was well tolerated. At the end of the study, recurrent IS, myocardial infarctions, and fatal bleeding were not recorded. In 5.2% patients with severe risks of cardiovascular complications there was occurred TIA. The effectiveness of the dual antiplatelet therapy was confirmed by a decrease in the level of platelet aggregation ($p < 0,05$).

Conclusions. The high effectiveness of secondary prevention of IS with a combination of ASA and dipyridamole with good tolerability and safety in patients after IS has been shown.

Keywords: stroke, rehabilitation, secondary prevention, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, dipyridamole

For citation: Kostenko EV, Petrova LV, Eneeva MA. Long-term combined antiplatelet therapy for secondary prevention of non-cardioembolic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(3):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-145>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ишемические нарушения мозгового кровообращения представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения из-за высокого уровня заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. Ежегодно в России примерно 450 000 пациентов переживают первичный или повторный инсульт [1], 87% из них – ишемические инсульты (ИИ), из которых каждый четвертый – повторный. Вероятность повторного ИИ после первого инсульта составляет от 3 до 10% в первый месяц и от 5 до 14% – в первый год, затем частота повторного инсульта составляет не менее 5% в год [2, 3]. Повторный ИИ взаимосвязан с рисками утяжеления неврологической симптоматики, удвоения вероятности смерти (летальность в острой стадии ИИ значительно выше у пациентов с повторным инсультом по сравнению с первичным – 41% и 22% соответственно) и увеличения числа сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с первичным ИИ [3, 4]. Поскольку большинство инсультов и ТИА имеют некардиоэмболическую природу (атеротромботический ИИ – 45–50%, лакунарный – 10–20%), антитромботические препараты являются краеугольным камнем профилактики инсульта [5]. Концепция здорового образа жизни, модификация факторов риска инсульта, фармакологический контроль сосудистых факторов риска и антиагрегантная терапия являются основой терапии ИИ и ТИА [6, 7]. В настоящее время считается, что польза антитромбоцитарных препаратов при первичной профилактике сомнительна. Напротив, антитромбоцитарные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел или комбинация АСК и дипиридамола пролонгированного действия, рекомендуются для вторичной профилактики у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА [2, 8–11]. Преимущества монотерапии антиагрегантами при остром и профилактике повторного ИИ хорошо известны [12, 13]. За последние несколько лет в крупных рандомизированных исследованиях показаны преимущества кратковременной двойной

антиагрегантной терапии при некардиоэмболических подтипах ИИ в профилактике повторных ишемических событий [9, 10, 14, 15]. Однако двойная терапия связана с повышенным риском кровотечения (мозгового, желудочного, кишечного, почечного и из мочевыводящих путей), особенно если лечение продолжается более 30 дней [8, 9]. Пациенты, перенесшие инсульт, особенно уязвимы к осложнениям в виде кровотечения в связи с пожилым возрастом и высокой коморбидностью. Достижение положительного баланса между преимуществами (снижение ишемических событий) и рисками (кровотечения) и определяет поиск ингибиторов рецепторов АДФ.

АСК – наиболее широко применяемый антитромбоцитарный препарат снижает относительный риск повторных сосудистых осложнений на 13–22% и риск повторного ИИ на 15% по сравнению с плацебо [16, 17]. Добавление второго антитромбоцитарного средства к аспирину может стать потенциальной стратегией вторичной профилактики ИИ [7, 10, 11, 14, 15]. Присоединение дипиридамола позволяет значимо ингибировать агрегацию тромбоцитов, усиливает антиагрегационный эффект аденозина, оказывает воздействие на эритроциты, увеличивая их деформируемость, что, в свою очередь, приводит к улучшению микроциркуляции [18, 19]. Такое изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности вызывает улучшение церебральной перфузии. Исследования ESPS-2 и EARLY продемонстрировали эффективность комбинированной терапии АСК с дипиридамолом в предотвращении повторного ИИ. Метаанализ J. Leonardi-Bee [9] установил эффективность первичной профилактики ИИ при использовании дипиридамола отдельно или в сочетании с другим препаратом. Важной особенностью по сравнению с тромбоцитарными антиагрегантами других групп (главным образом, АСК) является отсутствие у дипиридамола повреждающего действия на слизистые оболочки; антиагрегантное действие препарата не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы

и уменьшением синтеза простациклина [18]. Это дает возможность управления антитромботическим эффектом путем подбора оптимальных доз препарата и минимизации рисков фатального кровотечения.

Проблема снижения риска развития повторного ИИ сложна и многогранна, что обусловлено разнообразием патогенеза ИИ и необходимостью изучения сосудистой патологии с участием разных специалистов. Современная стратегия вторичной профилактики ИИ базируется на ранней диагностике подтипа инсульта, причин его развития и применении дифференцированной терапии в соответствии с современными междисциплинарными подходами, основанными на принципах доказательной медицины [20–22].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации ингибиторов АДФ-рецепторов (дипиридамола) с АСК для вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе филиала №7 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ (Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы). Включено 229 пациентов в восстановительный период первичного атеротромботического и лакунарного ИИ; 90 мужчин (39,3%), 139 женщин (60,7%), средний возраст – $59,0 \pm 5,7$ года. Давность перенесенного ИИ составила в среднем $54,4 \pm 6,1$ дня.

Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 75 лет; впервые перенесенный ИИ, атеротромботический или лакунарный подтипы по TOAST.

Критерии невключения: кровотечения любой локализации в анамнезе; доброкачественные и злокачественные новообразования; заболевания системы крови; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; соматические заболевания в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

На МРТ головного мозга с анализом режима DWI у 94 (41%) обследованных больных зафиксированы признаки перенесенного инфаркта головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии; у 110 человек (48%) – в бассейне левой средней мозговой артерии; у 25 пациентов (11%) выявлены очаги в стволе мозга и мозжечке.

В 31,4% случаев (72 пациента) по данным ультразвукового дуплексного исследования магистральных артерий головы и шеи выявлены гемодинамически значимые стенозы подключичных, внутренних сонных, общих сонных артерий (стеноз > 75%). Пациенты консультированы ангиохирургом для решения вопроса о применении ангиохирургических методов лечения. Основными причинами развития ИИ были гипертоническая болезнь, атеросклероз и их сочетание.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, ведущее место занимали болезни системы кровообращения (36,6%). Артериальная гипертензия наблюдалась у 223 (97,4%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 135 (59%), стенокардии

напряжения – у 119 (51,9%), хроническая сердечная недостаточность I и II стадии по NYHA – у 77 (33,6%) и 52 (22,7%) пациентов соответственно. Среди исследуемых больных 58 (25,3%) человек страдали сахарным диабетом II типа. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки вне обострения диагностирована в 16,2% случаев (37 человек). К началу исследования соматическое состояние всех больных соответствовало ремиссии или компенсации.

Неврологический синдромокомплекс состоял из координаторных (77,3%), двигательных (72,5%) и чувствительных (72,1%) нарушений. Умеренный и легкий правосторонний гемипарез выявлен у 97 пациентов, левосторонний гемипарез – в 69 случаях. Речевые расстройства встречались у 60 (26,2%) пациентов: элементы моторной афазии – у 37 пациентов, сенсорной – у 18 больных, смешанной афазии – у 5 человек.

При проведении нейропсихологического обследования у большей части пациентов с ИИ диагностированы когнитивные расстройства в виде умеренных когнитивных расстройств и деменции легкой степени – у 152 (66,4%) больных со средним баллом по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) $22,5 \pm 1,15$. Эмоциональные нарушения в виде субклинических форм тревоги и легких тревожных расстройств встречались в 48,9% случаев (112 пациентов), субклинической депрессии и депрессии легкой степени – у 13,1% (30 больных), органическое эмоционально-лабильное расстройство – у 11,8% пациентов.

Все пациенты получали индивидуализированную программу медицинской реабилитации (ИПРМ), которая включала базовую терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и немедикаментозные методы: тренинг на стабиллоплатформе с биологической обратной связью (БОС), индивидуальная лечебная гимнастика, массаж паретичной конечности/конечностей, физиолечение (магнитотерапия), эрготерапия в виртуальной среде VR Home (табл. 1).

Тренинг на стабиллометрической платформе с БОС по опорной реакции с использованием зрительного и слухового анализаторов начинал реабилитационную сессию. Сеансы проводили на стабиллометрической платформе «Неврокор» (Россия) по стандартной методике длительностью 30 мин, 3 раза в неделю.

● **Таблица 1.** Программа реабилитационных мероприятий
● **Table 1.** Rehabilitation program

Метод	Объем мероприятий
Тренинг на стабиллоплатформе с БОС	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 30 мин
Лечебная гимнастика при гемипарезе (индивидуальная или групповая)	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 15 мин
Массаж паретичной конечности/конечностей	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 20 мин
Магнитотерапия	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 40 мин
Эрготерапия в виртуальной среде VR Home	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 20 мин

Затем пациентам проводились индивидуальные занятия ЛФК с целью восстановления координации и активных движений в мышцах-сгибателях и мышцах-разгибателях пальцев и запястья, пронаторах и супинаторах предплечья пораженной конечности в режиме нарастания темпа и интенсивности упражнений (30 мин, 3 раза в неделю, 15 занятий, 6 нед.). Массаж паретичных конечностей в различных техниках назначался курсом: 15 сеансов через день, длительность 20 мин.

Магнитотерапия осуществлялась с помощью аппарата АЛМАГ-02 на воротниковую область с использованием следующих параметров переменного магнитного поля: от основного излучателя с амплитудой магнитной индукции 6 мТл и от гибкой линейки излучателя 6 мТл, частота импульсов – 20 Гц, Курс терапии – 15 процедур, 15 мин, через день.

Технологией, завершающей процесс тренировочной сессии, являлась когнитивно-двигательная реабилитация с использованием разработанной программы для ЭВМ «Эрготренинг в виртуальной среде VR Home» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023611644). Проведено 15 сеансов в течение 30 мин, 3 раза в неделю.

Между реабилитационными сессиями пациенту предоставлялся отдых в течение 15–20 мин с проведением контроля АД и теле-ЭКГ-мониторинга, определения SpO_2 .

После завершения МР пациент выписывался с рекомендациями по продолжению базовой и антиагрегантной терапии.

Назначение и контроль выполнения ИПРМ осуществлялись мультидисциплинарной реабилитационной командой: врачом физической реабилитационной медицины, врачом лечебной физкультуры, инструктором ЛФК, эрготерапевтом, врачом-психотерапевтом, кардиологом, терапевтом.

Исходя из патогенетической значимости, всем пациентам назначена комбинированная антитромботическая терапия препаратами АСК в дозе 75 мг в сутки в сочетании с приемом дипиридамола 75 мг 3 раза в день (225 мг в сутки) до достижения пациентом 12 мес. после перенесенного ИИ.

Период наблюдения пациентов составил 8–12 мес. Неврологический статус, состояние психических функций оценивали исходно, до начала комплексной реабилитации (Т0, 1-й визит), через 6 нед. реабилитации (Т1, 2-й визит) и 12 мес. от даты ИИ (Т2, 3-й заключительный визит).

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

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

В качестве вторичных конечных точек выступали изменения показателей неврологического и нейропсихологического обследований, гемореологических свойств крови. Эффективность программы реабилитации оценивалась по динамике неврологического статуса и шкал, представленных в *табл. 2*.

С целью оценки состояния гемореологических свойств крови на всех визитах исследован коагуляционный

● **Таблица 2.** Методы оценки эффективности медицинской реабилитации

● **Table 2.** Methods for evaluating the effectiveness of medical rehabilitation

Изучаемые показатели	Методика обследования
Неврологические синдромы	Неврологический статус Шкала оценки мышечной силы комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, MRCs); Оценка мышечного тонуса – Модифицированная шкала Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS)
Функция ходьбы и равновесия	Шкала Тинетти
Когнитивные функции	Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA)
Наличие и выраженность депрессии	Госпитальная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)
Оценка качества жизни	Европейский опросник качества жизни EuroQol EQ-5D-5L (version 1.0, 2011 в сочетании с визуализирующей аналоговой шкалой)
Оценка состояния сосудистой стенки	Дуплексное сканирование БЦА
Исключение риска кровотечения, влияние на тромбоцитарное звено гемостаза	Гемореологические свойства крови (АЧТВ, ПТИ, РФМК, ПТО, ФСП, САТ)

и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз по следующим показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), протромбиновое отношение (ПТО), уровень фактора Виллебранда в плазме крови, агрегация тромбоцитов при помощи метода флукутации светопропускания (ФСП). Спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ) исследовали по кривым размера агрегатов как более стабильному показателю (погрешность при парных исследованиях составляла не более 3). Для изучения индуцированной агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ; 5 и 1,25 мкг/мл) и адреналин (5 мкг/мл).

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 7,0 и Microsoft Excel. Распределение данных оценивалось по критерию Шапиро – Уилка. Параметрические количественные данные были представлены средними значениями и средней ошибкой средней арифметической ($M \pm m$). В зависимости от распределения сравнение средних в двух независимых выборках проводилось при помощи t-теста или U-критерия Манна – Уитни, в двух парных выборках – при помощи t-теста для зависимых выборок или критерия Уилкоксона. Корреляционная связь между показателями, в зависимости от распределения, определялась с помощью коэффициента Пирсона или Спирмена. Различия между бинарными признаками оценивали с использованием таблиц сопряженности с расчетом χ^2 , скорректированного по Йетсу. Уровень статистической значимости был $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно у 97 больных выявлялся правосторонний гемипарез и у 69 пациентов – левосторонний гемипарез легкой и средней степени тяжести. Под влиянием МР отмечалось уменьшение степени парезов в конечностях, о чем свидетельствовало увеличение мышечной силы уже через 6 нед. (Т1) комплексной терапии у пациентов, статистически значимое ($p < 0,05$) для верхней конечности.

При обследовании через 12 мес. после ИИ (Т2) достигнутые показатели мышечной силы сохранялись у большей части пациентов и постепенно улучшались (табл. 3).

После проведения МР наблюдалось улучшение показателей нейродинамических и регуляторных функций, которые у 58,1% ($n = 18$) пациентов достигли нормальных значений (табл. 3). Позитивная динамика выражалась статистически значимым увеличением суммарного балла по МоСА, количество пациентов, перешедших в группу с нормальными показателями когнитивного статуса, достоверно увеличилось: $\chi^2=33,8$, $p < 0,001$. Через 6 нед. реабилитации было выявлено уменьшение показателей спастичности по шкале Эшворта в дистальном отделе нижней конечности, однако эти изменения не достигали степени статистической значимости ($p > 0,05$, табл. 3).

Клинический регресс постуральных нарушений подтверждался результатами повторного тестирования по шкале Тинетти (табл. 3). Исходно у пациентов легкие и умеренные статолокомоторные нарушения выявлялись в 52,4% и 24,9% случаев; у 22,7% пациентов регистрировалась нормальная двигательная активность. К 6-й нед. МР отношение составило 60,3%, 9,5%, 30,2% соответственно ($p < 0,05$).

Под влиянием терапии отмечалась достоверная положительная динамика показателей нейродинамических функций ($p < 0,05$). Положительная динамика параметров МоСА отмечалась с 6-й нед. терапии и сохранялась статистически значимой к концу исследования (табл. 4).

Спустя 6 нед. от начала восстановительного лечения средний балл тревоги по шкале HADS снизился до 7,8, что ниже диагностического показателя субклинической (8 баллов); «явная» тревога была диагностирована только

у 2 пациентов. К моменту окончания исследования прослеживалось дальнейшее снижение показателей тревоги у пациентов с ИИ.

Средний показатель выраженности депрессии у больных с ИИ до начала МР составил 9,2; у 6 больных результаты позволяли диагностировать «явную» депрессию (более 11 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии). В процессе МР суммарное число баллов по подшкале депрессии снизилось к 6-й нед. до средних показателей 7,6. В дальнейшем прослеживалась стабилизация состояния и сохранение положительной динамики показателей депрессии у пациентов к визиту Т2.

Оценка качества жизни. Наличие проблем со здоровьем при использовании опросника EuroQoL-5D выявлено у всех 229 пациентов, причем у большинства пациентов регистрировались изменения по всем компонентам опросника. Пациенты испытывали трудности с передвижением – 120 пациентов (52,4%), уходом за собой – 129 человек (56,3%), осуществлением повседневной деятельности – 41,0% пациентов. Умеренную боль и дискомфорт ощущали 40,2% опрошенных, беспокойство и депрессию – 48,0% больных. Средний показатель опросника, характеризующий качество жизни по ВАШ, на момент начала исследования составил $46,5 \pm 3,3$ балла. Через 6 нед. проведения комплексной реабилитации наблюдалось улучшение уровня качества жизни, а показатели опросника достигали степени статистической значимости ($p < 0,05$, табл. 4). Дальнейшее наблюдение за пациентами показало устойчивый положительный эффект по показателям качества жизни.

Первичные точки эффективности: повторные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события.

Повторный ИИ, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда у пациентов на протяжении всего периода наблюдения не зарегистрированы.

ТИА диагностированы в 5,2% случаев (28 пациентов), что потребовало госпитализации в круглосуточный стационар. ТИА развились в среднем через $4,8 \pm 1,4$ мес. после перенесенного ИИ и не были связаны с проводимыми реабилитационными мероприятиями. ТИА регистрировались преимущественно у мужчин (17 пациентов, 60,1%)

- **Таблица 3.** Динамика двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом в процессе медицинской реабилитации
- **Table 3.** Dynamics of motor disorders in patients with ischemic stroke during medical rehabilitation

Шкалы	Верхняя конечность,			Нижняя конечность		
	Точки оценки эффективности			Точки оценки эффективности		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Мышечная сила, MRCs, баллы	$3,4 \pm 0,19$	$4,1 \pm 0,2^*$	$4,11 \pm 0,24^*$	$3,0 \pm 0,16$	$3,51 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,23^*$
Спастичность, MAS, баллы	$2,1 \pm 0,18$	$1,8 \pm 0,24$	$1,75 \pm 0,22$	$2,0 \pm 0,15$	$1,86 \pm 0,21$	$1,8 \pm 0,25$
Равновесие и ходьба	T0		T1		T2	
Шкала Тинетти, общий балл	$19,3 \pm 3,2$		$27,4 \pm 2,7^*$		$25,4 \pm 2,7$	
Шкала Тинетти, субшкала устойчивости, баллы	$10,2 \pm 2,8$		$15,72 \pm 2,6^*$		$14,58 \pm 2,95$	
Шкала Тинетти, субшкала походки, баллы	$9,66 \pm 3,4$		$11,63 \pm 2,7^*$		$11,33 \pm 3,0$	

Примечание: достоверность различий: p – исходно и после лечения; * $p < 0,05$.

● **Таблица 4.** Динамика показателей нейропсихологических нарушений и качества жизни у пациентов с ишемическим инсультом в процессе медицинской реабилитации

● **Table 4.** Dynamics of indicators of neuropsychological disorders and quality of life in patients with ischemic stroke during medical rehabilitation

Шкалы	Сумма баллов		
	Исходно T0	Через 6 нед. T1	Через 12 мес. после ИИ T2
MoCA	22,9 ± 1,15	26,7 ± 1,13*	26,5 ± 1,13*
HADS (депрессия)	9,2 ± 2,7	7,6 ± 2,9	6,8 ± 3,0
HADS (тревога)	9,7 ± 2,8	7,8 ± 3,1	7,1 ± 3,3
Опросник EQ-5D, баллы ВАШ	46,5 ± 3,3	61,2 ± 3,0*	75,5 ± 2,7*

Примечание: достоверность различий: p – исходно и после лечения; *p < 0,05; T – точки оценки эффективности.

в среднем возрасте 59,6 ± 2,7 года. Факторами риска ТИА являлись гемодинамически значимые стенозы подключичной артерии, общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, основной артерии (18 пациентов, 64,3%), ИБС с наличием в анамнезе перенесенного ОИМ (7 человек, 25%).

Безопасность комбинированной антитромбоцитарной терапии

Значимых побочных эффектов комбинированной антитромбоцитарной терапией «АСК + дипиридамола», геморрагических осложнений у этой группы больных не наблюдалось.

У 17 пациентов (8%) отмечалось появление тошноты и головокружения в первый месяц приема комбинированной терапии. Эти явления исчезли самостоятельно при назначении дипиридамола после приема пищи. 17 пациентов (8%) беспокоило появление головной боли распирающего характера, что не требовало приема анальгетиков или отмены антиагрегационной терапии. У 15 пациентов (6,6%) наблюдалась кратковременная тахикардия, не потребовавшая дополнительных назначений. В 9 случаях (3,9%) имелась тенденция к гипотензии (АД менее 90/60 мм рт. ст.), в связи с чем кардиологом проводилась коррекция антигипертензивной терапии.

Семь пациентов (3,1%) в течение первых 4 нед. терапии беспокоила боль в эпигастральной области, в связи с чем комбинированная терапия «АСК + дипиридамола» временно прекращалась (на 7–10-й день) до проведения эзофагофиброгастроскопии. Поскольку значимых изменений со стороны слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки выявлено не было, двойную антитромбоцитарную терапию возобновили у всех 7 пациентов с рекомендациями применения дипиридамола после основных приемов пищи и краткосрочным назначением ингибиторов протонной помпы в вечернее время на 14–21 день.

Исследование гемореологических показателей

Исследование коагуляционного гемостаза. Изменения коагуляционного звена гемостаза отмечены у 150 (65,5%) пациентов, у 141 (61,6%) из них выявлены признаки гиперкоагуляции. Умеренная и высокая тромбинемия наблюдалась у 128 (55,9%), гиперфибриногенемия – у 75 (32,6%), гиперкоагуляция по внутреннему механизму

● **Таблица 5.** Показатели коагуляционного гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне двойной антиагрегантной терапии

● **Table 5.** Indicators of coagulation hemostasis in patients with ischemic stroke on the background of dual antiplatelet therapy

Показатели	Точки оценки эффективности		
	Исходно T0	Через 6 нед. T1	Через 12 мес. после ИИ T2
АЧТВ, с	28,5 ± 2,15	26,7 ± 2,13	29,3 ± 2,1
ПТИ, %	100,2 ± 12,7	107,6 ± 10,9	106,8 ± 11,0
Фибриноген, г/л	2,7 ± 0,8	2,8 ± 0,7	3,1 ± 0,75
РФМК, мг/100 мл	6,5 ± 1,3	6,2 ± 1,5	6,5 ± 1,4
Фактор Виллебранда, %	120,2 ± 19,7	117,6 ± 17,9	116,6 ± 18,0
Протромбиновое отношение	0,95 ± 0,17	0,8 ± 0,17	0,9 ± 0,18
Тромбиновое время, с	18,5 ± 2,1	19,7 ± 2,0	19,3 ± 2,0
XII-зависимый фибринолиз, мин	10,7 ± 2,8	9,8 ± 3,1	10,1 ± 2,9

Примечание: достоверность различий: p – исходно и после лечения; *p < 0,05; T – точки оценки эффективности.

● **Таблица 6.** Показатели агрегационного гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне двойной антиагрегантной терапии

● **Table 6.** Indicators of aggregation hemostasis in patients with ischemic stroke on the background of dual antiplatelet therapy

Показатели	Точки оценки эффективности		
	Исходно T0	Через 6 нед. T1	Через 12 мес. после ИИ T2
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,43 ± 0,15	1,37 ± 0,16	1,26 ± 0,19*
Индукцированная АДФ 5 мкг/мл агрегация, %	65,2 ± 1,7	57,6 ± 1,9	46,1 ± 2,1*
Индукцированная АДФ 5 мкг/мл агрегация, %	59,7 ± 1,8	45,8 ± 1,7*	33,1 ± 2,2*
Индукцированная адреналином 5 мкг/мл агрегация, %	63,8 ± 1,8	46,2 ± 1,9*	26,6 ± 2,1*

свертывания – у 25 пациентов. У 3 больных выявлена гипокоагуляция. Показатели коагуляции у мужчин и женщин достоверно не различались. При сравнении показателей коагуляционного гемостаза на фоне применения двойной антиагрегантной терапии не выявлено ее влияния на показатели коагуляции (табл. 5).

Исследование агрегационного гемостаза. Показатели агрегационного гемостаза у пациентов с ИИ до приема комбинации АСК с дипиридамолом, независимо от пола, характеризовались повышением уровня САТ и агрегации, индуцированной АДФ во всех разведениях (табл. 6). При анализе показателей агрегации тромбоцитов у больных на фоне применения двойной антиагрегантной терапии установлено, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов статистически значимо снижалась к T1 и T2.

Также статистически значимо снижались данные САТ, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов ($p < 0,05$).

Назначение комбинации АСК с дипиридамолом вызвало снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов на 58,3% (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день ИИ является основной статьей расходов в системе здравоохранения РФ, ожидается, что в ближайшие 20 лет они существенно возрастут [1, 4]. Пациенты, перенесшие ИИ, имеют высокие риски возникновения повторного ишемического события, а последующий инсульт увеличивает риск смерти и инвалидности. Доказано, что перенесенный ИИ повышает риск развития ишемических осложнений в других сосудистых руслах, включая коронарные и периферические, что обуславливает необходимость долгосрочного фармакологического контроля основного атеротромботического заболевания [20].

В связи с ключевой ролью тромбоцитов в формировании и прогрессировании атеросклеротических бляшек в многочисленных клинических исследованиях было показано, что антиагрегантная терапия АСК, клопидогрелом, комбинацией АСК с клопидогрелом и комбинацией АСК с дипиридамолом является как эффективной, так и безопасной при вторичной профилактике ишемических событий у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [7–10, 23–27]. Вышеупомянутые препараты рекомендуются в качестве препаратов первой линии после перенесенных ИИ или ТИА [22, 28]. Однако вопрос назначения двойной антиагрегантной терапии остается дискуссионным [29]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что такой режим необходимо начинать рано, на относительно короткий срок, с обязательным учетом основного патофизиологического механизма ИИ и сопутствующих заболеваний [30]. Для оптимизации длительного применения антиагрегантной терапии клиницисты должны знать о всех потенциальных побочных эффектах и возможных осложнениях двойной терапии.

Проведенное исследование показало эффективность комбинированной антиагрегантной терапии АСК с дипиридамолом как в отношении первичных, так и в отношении вторичных конечных точек. Не зарегистрировано повторных инсультов и инфарктов миокарда в период наблюдения за пациентами. Развившиеся в 5,2% случаев ТИА зафиксированы у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Ухудшения состояния пациентов в период проведения МР не наблюдалось. Проведение повторного клинико-инструментального обследования через 6 нед. МР выявило положительную динамику неврологической симптоматики в виде уменьшения выраженности двигательных, когнитивных и эмоциональных нарушений (табл. 3, 4).

Для определения взаимосвязи клинического улучшения у обследованных больных и гемореологического состояния крови изучались параметры коагуляционного и агрегационного гемостаза до начала МР, после окончания МР и к 12-му мес. после перенесенного ИИ. У всех обследованных больных до лечения отмечались повышенные, по сравнению с показателями здоровых лиц, величины агрегации тромбоцитов под влиянием различных индукторов агрегации (адреналин, АДФ). На фоне комбинированной антиагрегантной терапии АСК и дипиридамолом происходило статистически значимое снижение изначально повышенных показателей агрегации тромбоцитов, что подтверждает антиагрегантный эффект препаратов у лиц с ИИ.

ВЫВОДЫ

При вторичной профилактике инсульта важная роль отводится модификации образа жизни и коррекции сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и ожирение.

Антиагрегантная терапия показала свою эффективность в профилактике повторного ИИ. Для долгосрочной профилактики повторного ишемического события у пациентов с некардиоэмболическим ИИ наиболее широко используемым антиагрегантом является АСК. Комбинация АСК и дипиридамола за счет его аддитивных антитромбоцитарных свойств является альтернативой профилактике повторного инсульта. В проведенном исследовании показана высокая эффективность двойной антиагрегантной терапии при хорошей переносимости и безопасности у пациентов, перенесших ИИ.

В целом выбор антиагрегантной терапии или комбинированного режима должен быть индивидуальным для каждого пациента с учетом подтипа и временного периода инсульта, а также рисков геморрагических осложнений. 

Поступила / Received 27.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2024

Принята в печать / Accepted 28.03.2024

Список литературы / References

1. Пирадов МА. Инсульт: пошаговая инструкция. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970457825?anchor=table_0ei7bj.
2. Moustafa B, Testai FD. Navigating Antiplatelet Treatment Options for Stroke: Evidence-Based and Pragmatic Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(11):789–802. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01237-z>.
3. Dymm BL, Kwicklis M, Meurer WJ, Shi X, Lisabeth LD. Recurrent stroke arrival time. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023;32(6):107069. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107069>.
4. Максимова МЮ. Современные возможности вторичной профилактики атеротромботического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(8):97–105. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108197>.
5. Maksimova MYu. Current opportunities for secondary prevention of atherothrombotic stroke *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(8):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108197>.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):399–410. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12>.
7. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. *Медицинский совет.* 2016;11(1):18–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-11-18-24>.
8. Parfyonov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke and cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;11(1):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-11-18-24>.

7. Шандалин ВА, Фоныкин АВ, Гераскина ЛА, Самохвалова ЕВ. Прогностические факторы развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(12–2):37–42. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511512237-42>.
8. Greving JP, Diener HC, Reitsma JB, Bath PM, Csiba L, Hacke W et al. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1812–1818. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024497>.
9. Signorelli SS, Platania I, Tomasello SD, Mangiifico M, Barcellona G, Di Raimondo D, Gaudio A. Insights from Experiences on Antiplatelet Drugs in Stroke Prevention: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;12(16):5840. <https://doi.org/10.3390/ijerph12165840>.
10. Hong KS. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons. *J Clin Neurol*. 2014;10(3):189–196. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.189>.
11. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Swaid B, Ahmed S et al. Clopidogrel and aspirin after ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):233–247. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1786-z>.
12. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):436–440. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/1001/p436.html>.
13. Tornyo D, Bálint A, Kupó P, El Abdallaoui OEA, Komócsi A. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Non-Cardioembolic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021;11(5):447. <https://doi.org/10.3390/life11050447>.
14. Fu-Sang W, Xiao-Han Z, Yang Z, Ting-Ting C, Chao S, Jing-Yi L, Jian-Jun Z. Efficacy and safety of dual versus mono antiplatelet therapy in patients with stroke or transient ischemic attack: An updated meta-analysis of 18 randomized controlled trials. *Pharmazie*. 2020;75(10):516–523. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0683>.
15. Lee TL, Chang YM, Sung PS. Clinical Updates on Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention in Acute Ischemic Stroke. *Acta Neurol Taiwan*. 2023;32(3):138–144. Available at: http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/32-3/N2023923134142.pdf.
16. Murphy E, Curneen JMG, McEvoy JW. Aspirin in the Modern Era of Cardiovascular Disease Prevention. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2021;17(4):36–47. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.293>.
17. Condello F, Liccardo G, Ferrante G. Clinical Effects of Dual Antiplatelet Therapy or Aspirin Monotherapy after Acute Minor Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack, a Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2021;27(40):4140–4146. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210728102459>.
18. Пизова НВ. Эффекты дипиридамола и его применение в неврологии. *Медицинский совет*. 2021;(19):41–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.
19. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, Raaginey D, Oh AN, Varatharajan R, Dhanaraj SA. 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>.
20. Суслина ЗА, Гулевская ТС, Максимова МЮ, Моргунов ВА. *Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 536 с. Режим доступа: <https://neurology.ru/ nauka/monografii-rukovodstva-i-metodicheskie-rekomendatsii/naruseniya-mozgovogo-krovoobrashcheniya.html?ysclid=lt7kxfusju362292316>.
21. Пирадов МА, Танащян ММ, Максимова МЮ. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. М.: МЕДпрессинформ; 2018. 360 с. Режим доступа: <https://www.med-press.ru/upload/iblock/4b4/knxwbqvh6zekvu2fqvyhel5wxl9izfv/ab3de2cde009e359d143e80f700d65cc.pdf>.
22. Bhatia K, Ladd LM, Carr KH, Di Napoli M, Saver JL, McCullough LD et al. Contemporary Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Secondary Stroke Prevention: A Narrative Review of Current Literature and Guidelines. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(5):235–262. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01266-2>.
23. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Tsioufios K, Tousoulis D. Factors Associated with Platelet Activation-Recent Pharmaceutical Approaches. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3301. <https://doi.org/10.3390/ijms23063301>.
24. Hilken NA, Algra A, Diener HC, Bath PM, Csiba L, Hacke W et al. Balancing Benefits and Risks of Long-Term Antiplatelet Therapy in Noncardioembolic Transient Ischemic Attack or Stroke. *Stroke*. 2021;52(10):3258–3265. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031755>.
25. Rothlisberger JM, Ovbiagele B. Antiplatelet therapies for secondary stroke prevention: an update on clinical and cost-effectiveness. *J Comp Eff Res*. 2015;4(4):377–384. <https://doi.org/10.2217/ce.15.22>.
26. Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther*. 2000;22(3):362–361. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80041-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80041-7).
27. Chaturvedi S. Acetylsalicylic acid + extended-release dipyridamole combination therapy for secondary stroke prevention. *Clin Ther*. 2008;30(7):1196–1205. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(08\)80046-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(08)80046-x).
28. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, 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>.
29. Brown DL, Levine DA, Albright K, Kapral MK, Leung LY, Reeves MJ et al. Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2021;52(7):e468–e479. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000377>.
30. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Di Raimondo D, Arnao V, Clemente G, Della Corte V et al. Stroke subtypes and their possible implication in stroke prevention drug strategies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(6):824–837. <https://doi.org/10.2174/157016111106140128113705>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Костенко**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова**
 Написание текста – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова**
 Сбор и обработка материала – **Л.В. Петрова, М.А. Энеева**
 Обзор литературы – **Л.В. Петрова, М.А. Энеева**
 Анализ материала – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова, М.А. Энеева**
 Статистическая обработка – **Л.В. Петрова**
 Редактирование – **Е.В. Костенко**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Костенко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Kostenko**
 Study concept and design – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova**
 Text development – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova**
 Collection and processing of material – **Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva**
 Literature review – **Liudmila V. Petrova**
 Material analysis – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva**
 Statistical processing – **Liudmila V. Petrova**
 Editing – **Elena V. Kostenko**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Kostenko**

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ekostenko58@mail.ru

Петрова Людмила Владимировна, к.м.н., врач-невролог, старший научный сотрудник, заведующая отделением медицинский реабилитации пациентов с демиелинизирующими и экстрапирамидными заболеваниями нервной системы, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Энеева Малика Ахматовна, к.м.н., врач-невролог, старший научный сотрудник, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной и периферической нервной системы, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; eneeva.m@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; Neurologist, Chief Scientific Officer Researcher of the Department of Medical Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ekostenko58@mail.ru

Liudmila V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Senior Researcher, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Demyelinating and Extrapyramidal Diseases of the Nervous System, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Senior Researcher, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Impaired Functions of the Central and Peripheral Nervous System, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; eneeva.m@yandex.ru

Исправление в статье «Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции»

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

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

Опубликована в: *Медицинский совет*. 2023;17(3):17–23. <https://doi.org/10.21518/ms2023-042>.

Исправлены опечатки.

Erratum in the article “Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection”

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

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

Published in: *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-042>.

Typing errors.

Страница – 122. Колонка – правая

Текст

23. Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Ханмурзаева С.Б., Митяева Е.В., Чипова Д.Т., Малашенков Н.Д. Результаты оценки эффективности применения препарата Целлекс у пациентов с болезнью мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(1):1–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230111>.

Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Khanmurzaeva S.B., Mityaeva E.V., Chipova D.T., Malashenkov N.D. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(1):1–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230111>.

Следует читать

23. Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Ханмурзаева С.Б., Митяева Е.В., Чипова Д.Т., Малашенков Н.Д. Результаты оценки эффективности применения препарата Целлекс у пациентов с болезнью мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(1):67–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301167>.

Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Khanmurzaeva S.B., Mityaeva E.V., Chipova D.T., Malashenkov N.D. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(1):67–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230116>.

Оригинальную статью можно найти по <https://doi.org/10.21518/ms2023-042>

Внесение исправлений не повлияло на сделанные авторами выводы. Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

These errors do not affect the conclusions of the article. The article has been corrected online.

Результаты открытого одноцентрового клинического исследования по оценке эффективности и безопасности групповой когнитивной стимулирующей терапии у русскоговорящих пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции

Ю.В. Житкова^{1,2✉}, zhitkova@mail.ru, А.А. Гаспарян¹, А.Ф. Сарварова², Д.А. Коробова², Ф.И. Галявова², А.И. Байназарова³, А.М. Хамидуллина³, Е.В. Доманская⁴

¹ Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12а

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

³ Благотворительный фонд «Благие дела»; 420049, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Нурсултана Назарбаева, д. 8а

⁴ Центр социальной заботы «Зилант»; 420141, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Юлиуса Фучика, д. 82

Резюме

Введение. Метод когнитивной стимулирующей терапии (КСТ) применяется в мире для лечения когнитивных нарушений и в последние годы вызывает интерес в России. Однако существует потребность в адаптации КСТ для русскоговорящих пациентов с деменцией.

Цель. Оценить эффективность и безопасность русскоязычной версии КСТ у русскоговорящих пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции.

Материалы и методы. В исследование включены 8 пациентов с установленным диагнозом деменции при болезни Альцгеймера, проживающих в центре социальной заботы «Зилант». Средний возраст участников $76 \pm 10,8$ года. Значение по шкале MMSE на скрининге составило $17 \pm 5,0$ балла. Проведен основной курс КСТ по методике, разработанной Э. Спектор и соавт., переведенной и культурно адаптированной нами на русский язык. Динамически оценивалось состояние когнитивных функций, когнитивное функционирование, психическая симптоматика, а также удовольствие и вовлеченность пациентов в процесс занятий. Исследование завершили 7 пациентов: один был исключен по причине неусидчивости и беспокойства.

Результаты. К концу лечения установлено улучшение когнитивных функций ($p = 0,002$ по шкале ADAS-Cog по сравнению с исходным уровнем). По шкале NPI установлена редукция симптомов бреда и апатии с соответствующим снижением дистресса ухаживающих, что способствовало уменьшению дозирования антипсихотиков. По шкалам Lowton & Brody и ADCS-ADL установлено улучшение когнитивного функционирования. Наиболее ярким показателем эффективности КСТ явилось повышение настроения и удовлетворенности пациентов, что более значимо в повседневной жизни и может считаться показателем безопасности КСТ.

Выводы. Русскоязычная версия КСТ была эффективна и безопасна у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции и может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику. Это открывает перспективы для изучения КСТ в комплексном лечении деменций различного генеза.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивная стимулирующая терапия, нелекарственные методы лечения деменции, когнитивный тренинг, поддержание самообслуживания пациента с деменцией

Для цитирования: Житкова ЮВ, Гаспарян АА, Сарварова АФ, Коробова ДА, Галявова ФИ, Байназарова АИ, Хамидуллина АМ, Доманская ЕВ. Результаты открытого одноцентрового клинического исследования по оценке эффективности и безопасности групповой когнитивной стимулирующей терапии у русскоговорящих пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции. *Медицинский совет.* 2024;18(3):43–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-044>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results from the open-label, single-center, clinical study assessing the efficacy and safety of a group cognitive stimulation therapy in Russian-speaking patients with the moderate dementia stage of Alzheimer's disease

Yulia V. Zhitkova^{1,2✉}, zhitkova@mail.ru, Armine A. Gasparian¹, Adelya F. Sarvarova², Daria A. Korobova², Firyuza I. Galyavova², Aliya I. Baynazarova³, Aliya M. Khamidullina³, Elena V. Domanskaya⁴

¹ Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a, Karbishev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

³ Charitable Foundation "Good Deeds"; 8a, Nursultan Nazarbayev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420049, Russia

⁴ Zilant Social Care Center; 82, Julius Fuchik St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420141, Russia

Abstract

Introduction. Cognitive stimulation therapy (CST) used worldwide to treat cognitive impairment has recently attracted interest of Russian medical and scientific minds. However, when applied to Russian-speaking patients with dementia, CST requires adaptation.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of the Russian-language version of CST for Russian-speaking patients with Alzheimer's disease at the stage of moderate dementia.

Materials and methods. 8 participants involved into the trial were residents of social care center ZILANT diagnosed as dementia patients with Alzheimer's, aged 76 ± 10.8 years, with the median MMSE score identified 17 ± 5.0 . Before implementing the main course of CST developed by E. Spector et al we translated and localized it for Russian patients. The patients undergoing CST were assessed for the state of cognitive functions, everyday activity, mental symptoms, as well as enjoyment and involvement. One of the recruited patients was excluded due to restlessness and anxiety.

Results. Seven patients had significantly improved on ADAS-Cog scale ($p = 0.002$), Lowton&Brody and ADCS-ADL. The NPI scale indicated a reduction in symptoms of delirium and apathy which contributed to a reduction in antipsychotic dosages and a corresponding decrease in caregiver's distress. The most striking indicator of CST effectiveness was improvements in the patient's mood and satisfaction, which we view significant in everyday life and as an indicator of CST safety.

Conclusion. The Russian-language version of CST proved effective and safe for moderate dementia patients with Alzheimer's and can be recommended for implementing in clinical practice. This opens up prospects for studying CST as part of various drug strategies in treatment of dementia of various origins.

Keywords: dementia, cognitive impairment, Alzheimer's disease, cognitive stimulation therapy, non-drug treatments for dementia, cognitive training, supporting self-care of a patient with dementia

For citation: Zhitkova YuV, Gasparian AA, Sarvarova AF, Korobova DA, Galyavova FI, Baynazarova AI, Khamidullina AM, Domanskaya EV. Results from the open-label, single-center, clinical study assessing the efficacy and safety of a group cognitive stimulation therapy in Russian-speaking patients with the moderate dementia stage of Alzheimer's disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-044>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения и деменция являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В 60–80% случаев причиной деменции – когнитивных нарушений тяжелой степени становится болезнь Альцгеймера^{1,2} [1–5], которая на сегодняшний день неизлечима и неизбежно приводит к инвалидизации и повышению смертности пациентов [6–11]. В отсутствие радикального лечения большинства деменций ключевой задачей терапии является смягчение клинических симптомов и отдаление периода полной инвалидизации пациента. Для достижения этих целей традиционно используют два подхода – лекарственный и нелекарственный, каждый из которых по-своему стимулирует процессы пластичности мозга. Феномен пластичности составляет основу функциональности мозга и представляет собой способность мозга изменяться, формировать новые связи, адаптироваться и перестраиваться в условиях повреждения, что позволяет сохранить или восстановить утраченную функцию за счет реорганизации работы головного мозга в целом.

¹ Деменция: информационный бюллетень. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения: 20.01.2024).

² World Alzheimer report 2019: The benefits of early diagnosis and intervention. Alzheimer's Disease International; 2019. Available at: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf> (дата обращения: 20.01.2024).

Лекарственный метод поддерживает важнейшие нейробиологические процессы: рост и созревание новых нейронов, формирование контактов между нейронами, синтез и обмен биологически важных веществ и т. д. Целью нелекарственного метода является ослабление влияния поражения головного мозга на повседневную активность, адаптация пациента, поддержание способности к выполнению повседневных действий и самообслуживанию и в конечном счете повышение качества жизни пациента. Оптимальным является мультимодальный подход, сочетающий в себе лекарственный и нелекарственный методы терапии [12].

Среди нелекарственных методов лечения наибольшее признание получил метод когнитивной стимулирующей терапии (КСТ), основанный на персонализированном подходе, учитывающем личностные особенности, уровень образования, предпочтения, интересы, семейную ситуацию, что значительно повышает вовлеченность пациентов и результат [13–29]. Методика проведения КСТ разработана под руководством профессора Э. Спектора в Университетском колледже Лондона, она вошла в рекомендации Национального института здравоохранения и качества ухода (NICE) Великобритании для людей с деменцией легкой и умеренной тяжести [30] и применяется в повседневной клинической

практике в 38 странах мира. Эффективность метода доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), сопоставима с эффектами известной на сегодняшний день лекарственной терапии, экономически выгоднее и рентабельнее, чем обычное лечение, с учетом приносимой пользы, достоверно улучшает память, ориентировку, речь (подбор слов и понимание), зрительно-пространственные функции, улучшает повседневное функционирование и качество жизни (по данным РКИ, мнению пациентов, ухаживающих лиц и медперсонала) [13–29]. В России в последние годы растет интерес к методу КСТ. В 2014 г. в рамках научного исследования мы изучили применение КСТ в качестве монотерапии в составе различных лекарственных стратегий лечения пациентов с постинсультной деменцией [12]. В 2020–2021 гг. на базе клиник памяти программа КСТ успешно применялась на пожилых людях с возрастным когнитивным снижением и людях с додементными когнитивными нарушениями [31]. Однако лечение людей с деменцией при болезни Альцгеймера имеет свои особенности и требует доказательств эффективности и безопасности КСТ на российской популяции пациентов.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности и безопасности применения русскоязычной версии групповой КСТ у русскоговорящих пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции для последующего внедрения в повседневную клиническую практику на территории Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы использовали собственную русскоязычную версию и культурную адаптацию метода КСТ, разработанного Э. Спектор и соавт. [30]. Исследование проведено в соответствии с дизайном открытого одноцентрового клинического исследования. Протокол исследования и форма информированного согласия пациента одобрены локальным этическим комитетом при Межрегиональном клинко-диагностическом центре г. Казани. Все пациенты-участники проживали на территории центра социальной заботы «Зилант» в г. Казани. Согласно рекомендациям авторов метода, количество участников в группе не должно превышать 10 человек. Первоначально было отобрано 8 участников, соответствующих критериям отбора. Для включения в исследование применялись следующие критерии: пациенты с установленным диагнозом болезни Альцгеймера, имеющие оценку по шкале MMSE 12–22 балла; наличие информированного согласия, подписанного пациентом или его законным представителем; пациенты, находящиеся на стабильной терапии основного и сопутствующих заболеваний не менее 3 мес. Критериями невключения в исследование явились: наличие сопутствующего хронического цереброваскулярного заболевания, подтвержденного данными нейровизуализации (2 и более баллов по шкале Fazekas на sMPT), неврологического осмотра и нейропсихологического обследования; инсульт в анамнезе; черепно-мозговая травма в анамнезе; наличие других

заболеваний и состояний, способных вызвать когнитивную дисфункцию; выраженные речевые, зрительные, слуховые и двигательные нарушения, уровень образования, культурные или религиозные особенности, мешающие коммуникации в группе и выполнению заданий; наличие депрессии, определяемой по Корнелльской шкале (оценка 10 и более баллов); наличие тяжелых соматических или обострение хронических заболеваний. Средний возраст участников составил $76 \pm 10,8$ года, все пациенты – женщины. В течение всего исследования пациенты находились на стабильной терапии мемантином, ингибиторами ацетилхолинэстеразы, четверо принимали атипичные нейролептики, один пациент – антидепрессант группы СИОЗС. Терапия сопутствующих заболеваний у 7 пациентов (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) также оставалась стабильной на протяжении исследования. Было проведено 14 занятий по 45 мин дважды в неделю, продолжительность 7 нед. Занятия проводили психологи и волонтеры в количестве 2–3 на группу. Оценка когнитивных функций, аффективных и поведенческих нарушений проводилась врачами-неврологами Республиканского центра когнитивных расстройств г. Казани по стандартным психометрическим шкалам: MMSE, ADAS-Cog, CSDD (Cornell Scale for Depression in Dementia), NPI (Neuropsychiatric Inventory). Когнитивное функционирование (способность к выполнению повседневных действий) оценивалось по шкалам Lowton & Brody и ADCS-ADL (The Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living) на основе информации, полученной от персонала центра пребывания пациентов. Психометрическое обследование проводилось до и после курса КСТ. На каждом занятии по шкале Ликерта оценивалась вовлеченность участников в процесс. Оценка проводилась по следующим параметрам: интерес, коммуникация, удовольствие, настроение. Использован рейтинговый вариант шкалы Ликерта с 5-балльной оценкой для каждого из пунктов, где значение 3 являлось нейтральным, а значения 1 и 5 – противоположными критическими значениями. Исследование полностью завершили 7 пациентов. Один пациент был исключен из исследования после 3-го занятия по причине избыточного беспокойства, мешающего коммуникации с другими участниками и исследователями.

Для повышения контроля качества на каждом занятии проводилась видеофиксация. Полученные данные подверглись статистической обработке с использованием критериев Манна – Уитни для малых выборок. Значения $p < 0,05$ расценивались как достоверные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка когнитивных функций в исследуемой группе по шкале MMSE до и после окончания терапии динамики не выявила: медианное значение при исходной и конечной оценке составило $17 \pm 5,0$ балла и $17 \pm 4,8$ балла соответственно ($p = 0,06$). Для более тонкой оценки состояния когнитивных функций были проанализированы данные шкалы ADAS-Cog, в т. ч. отдельные субтесты.

По результатам анализа получено статистически значимое улучшение когнитивных функций в целом, а также по большинству субтестов данной шкалы (табл. 1). Так, достоверное улучшение было отмечено в процессах ориентировки, повторении и узнавании слов, нахождении цифр, запоминании и выполнении инструкций, идеаторного праксиса. При оценке речевых функций (понимание обращенной речи, подбор слов в спонтанной речи), а также конструктивного праксиса и способности к концентрации динамики не выявлено.

Наличие симптомов депрессии, определяемой по Корнелльской шкале, явилось критерием невключения в исследование. Контрольная оценка по шкале Корнелла после окончания курса терапии симптомов депрессии также не выявила. При дополнительной оценке по шкале NPI на этапе отбора в группе не было зарегистрировано выраженных психических симптомов (медианное значение по всем доменам шкалы NPI составило 28,5 (при максимальном общем балле по шкале 144)). Тем не менее к концу терапии мы наблюдали достоверное уменьшение выраженности бредовой симптоматики у троих пациентов с соответствующим уменьшением дистресса у лиц, предоставляющих уход. Также к концу курса терапии установлено снижение симптомов апатии (табл. 2). После проведения контрольной психометрической оценки двоим пациентам была снижена доза применяемых антипсихотических препаратов. В целом к концу лечения зарегистрировано уменьшение выраженности психиатрической симптоматики (медианное значение по шкале NPI – 24,2, $p = 0,001$ по сравнению с исходным уровнем).

Наибольшая положительная динамика установлена при анализе шкал Lowton & Brody и ADCS-ADL, оценивающих когнитивное функционирование (табл. 3). Выявлено достоверное улучшение инструментальной и базисной повседневной активности за счет улучшения

● **Таблица 1.** Динамика значений по субтестам шкалы ADAS-Cog (приведены только статистически значимые различия)

● **Table 1.** Changes in scores for the ADAS-Cog scale subtests (only statistically significant differences are provided)

Субтесты	Me		p
	До лечения	После лечения	
Общий балл по шкале	46,5	43,8	0,002
Повторение слов	7,2	6,3	0,01
Выполнение инструкций	2,2	1,8	0,03
Идеаторный праксис	3,1	2,5	0,02
Ориентировка	5,3	4,5	0,03
Узнавание слов	9,4	7,8	0,003
Запоминание инструкций задания	2,2	1,4	0,04
Зачеркивание цифр	2,2	1,3	0,04

p – уровень значимости различий с исходными показателями

● **Таблица 2.** Динамика психической симптоматики по шкале NPI

● **Table 2.** Changes in psychiatric symptoms according to the NPI scale

Симптоматика	Me		p
	До лечения	После лечения	
Бредовые идеи	5,2	3,1	0,001
Галлюцинации	2,0	2,0	>0,05
Возбуждение/агрессия	2,2	2,0	>0,05
Депрессия	0	0	
Тревога	2,0	2,0	>0,05
Гипертимия	0	0	
Апатия	6,8	4,6	0,001
Расторможенность	2,3	2,2	>0,05
Аномальная двигательная активность	2,4	3,2	>0,05
Сон и нарушение поведения в ночное время	2,3	2,0	>0,05
Нарушение аппетита и пищевого поведения	3,3	3,1	>0,05
Общий балл по шкале	28,5	24,2	0,001

p – уровень значимости различий с исходными показателями

● **Таблица 3.** Динамика повседневной активности по шкалам Lowton & Brody и ADCS-ADL (приведены только статистически значимые различия)

● **Table 3.** Changes in activities of daily living according to the Lowton & Brody and ADCS-ADL scales (only statistically significant differences are provided)

Оценка активности	Me		p
	До лечения	После лечения	
Шкала Lowton & Brody			
Инструментальная активность	18,7	19,9	0,001
Базисная активность	20,2	22,0	0,001
ADCS-ADL			
Пользование мобильным телефоном	3,2	4,7	0,001
Купание	2,0	2,8	0,001
Уход за собой	1,9	2,7	0,001
Одевание	2,9	3,7	0,001
Запоминание запланированных мероприятий	1,3	2,0	0,001
Чтение	1,2	1,7	0,001
Разговор о прошедших/увиденных событиях или прочитанном	1,5	2,2	0,001
Общий балл по ADCS-ADL	34	29	0,001

p – уровень значимости различий с исходными показателями

способностей по уходу за собой (меньше постороннего участия требовалось при совершении гигиенических мероприятий, одевании), пользованию мобильным телефоном (активное совершение звонков с использованием записной книжки), появился интерес к чтению и просмотру телепередач с последующим обсуждением сюжета или прочитанного.

Для выявления динамики вовлеченности пациентов в процесс КСТ мы сравнили значения каждого из анализируемых параметров за начальный период (с 1-го по 7-е занятие) и завершающий период (с 8-го по 14-е занятие). В результате установлено достоверное увеличение значений по всем пунктам: интерес, коммуникация, удовольствие, настроение (*p*ис.). Участники стали интересоваться временем проведения следующего занятия, делали записи, чтобы его не пропустить, ожидали начала занятия, самостоятельно собираясь в комнату для проведения КСТ.

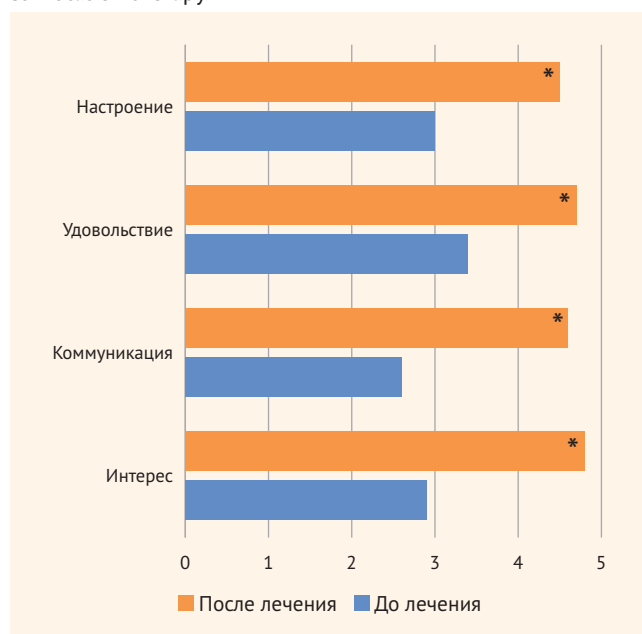
Серьезных медицинских и немедицинских событий в процессе терапии не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из показателей эффективности КСТ является улучшение когнитивных функций, что было продемонстрировано в результате проведенного исследования. У обследованных нами пациентов мы наблюдали улучшение в тех же когнитивных доменах, что и авторы метода КСТ в оригинальных исследованиях [13–29]. Однако для выявления этих изменений требуется использование более тонких шкал, чем MMSE, например ADAS-Cog.

Другим не менее важным показателем эффективности КСТ является способность к совершению

- **Рисунок 1.** Динамика вовлеченности пациентов в когнитивную стимулирующую терапию
- **Figure 1.** Changes in patients' involvement in the cognitive stimulation therapy



* $p < 0,001$ в сравнении с исходными показателями

повседневных действий, самостоятельность пациентов. Постоянное пребывание в пансионате лишало участников нашего исследования необходимости самостоятельно готовить еду, совершать уборку, стирку и некоторые другие виды бытовой и инструментальной активности. Учитывая особенности среды проживания пациентов, при подведении итогов данные пункты оценочных шкал не учитывались. С одной стороны, этот фактор можно считать ограничением в оценке когнитивного функционирования, однако было установлено достоверное улучшение бытовой адаптации участников исследования. С другой стороны, проживание в пансионате имело и значительные плюсы, например исключало стресс, связанный с перемещением пациента, новой обстановкой. Все пациенты были знакомы и изначально расположены к общению друг с другом. Все это в значительной мере облегчало задачу по отбору участников на этапе скрининга.

Отдельного обсуждения заслуживает редукция психической симптоматики, которая, как известно, трудно поддается фармакотерапии, особенно такие симптомы, как апатия и бред ущерба. Дополнение лекарственного лечения методом КСТ позволило не только уменьшить выраженность данных психических симптомов и дистресс ухаживающих лиц, но и снизить дозу антипсихотических препаратов, что представляется нам особенно ценным.

Для создания благоприятной атмосферы и настроения мы следовали инструкциям авторов методики, в частности предварительно изучали личную и семейную историю каждого из членов группы. Это позволило повысить интерес и удовольствие от занятий у участников (что косвенно говорит также о редукции апатии) и в то же время избежать психотравмирующих тем, таких как утрата близких людей и т. п. Улучшение коммуникативных качеств и настроения свидетельствует об удачном выборе тем для занятий и комфортной обстановке, которую нам удалось создать. Таким образом, можно заключить, что предложенная нами русскоязычная версия КСТ была эффективна. Что касается оценки безопасности КСТ, то это представляет некоторые трудности в связи с отсутствием консенсусных критериев оценки для нелекарственных методов лечения. В своем исследовании мы руководствовались подходом, который применяется в оценке безопасности психотерапии, а именно изменениями, которые произошли в клинической картине, в психическом и социальном статусе пациентов, а также собственной позитивной оценкой пациентами происходящих с ними изменений. На этом основании можно сделать вывод о безопасности проведенной нами КСТ.

Помимо оценки эффективности русскоязычной версии метода КСТ по перечисленным выше параметрам, мы ставили себе целью выявление ключевых моментов, препятствующих внедрению метода групповой КСТ в клиническую практику. Так, несмотря на исходную оценку уровня тревожности у будущих участников исследования, один пациент был исключен в процессе терапии по причине неусидчивости, повышенной отвлекаемости, которые, помимо тревоги, могут быть обусловлены

особенностями личности и тоже должны быть учтены при отборе в исследование. Целесообразно было бы использование с этой целью соответствующих психометрических шкал. Очевидно, что применение метода групповой КСТ у пациентов, проживающих дома, будет иметь отличия, требующие изучения, что может служить перспективой для дальнейшего исследования.

По данным авторов метода и современных метаанализов, КСТ имеет долгосрочный положительный эффект [28, 29]. Для поддержания долговременного эффекта авторы рекомендуют после основного курса терапии проведение поддерживающих занятий с частотой 1 раз в неделю, с целью чего Э. Спектор и соавт. был разработан дополнительный курс из 24 занятий, который мы в настоящее время применяем в качестве продолженной терапии у пациентов, завершивших основной курс. Результаты продолженного исследования будут опубликованы.

ВЫВОДЫ

В проведенном нами исследовании русскоязычная версия групповой КСТ была эффективна и безопасна у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции и может быть рекомендована для внедрения в повседневную клиническую практику. Полученные данные открывают перспективы для изучения эффективности совместного применения КСТ в комбинациях с лекарственной терапией в лечении деменций различной степени тяжести и генеза. Для получения более точного представления об особенностях проведения групповой КСТ в различных условиях необходимо проведение продолженного исследования с пациентами, проживающими дома.



Поступила / Received 12.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2024

Принята в печать / Accepted 08.02.2024

Список литературы / References

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafrida SG, Huntley J, Ames D et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113): 2673–734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. *Когнитивные расстройства*. М.; 2014. 192 с.
- Парфенов ВА. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(19):23–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-23-28>.
Parfenov VA. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(19):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-23-28>.
- Левин ОС. *Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике*. М: МЕДпресс-информ; 2019. 448 с.
- Локишина АБ, Гришина ДА. Терапия некорригивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132–138. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-132-138>.
- Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-132-138>.
- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;389(10076):1323–1335. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32328](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32328).
- Михайлова НМ. Деменции позднего возраста: смертность и сроки дожития. *Психиатрия*. 2019;17(2):54–67. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-54-67>.
Mikhaylova NM. Dementia of Old Age: Mortality and Survival. *Psychiatry (Moscow)*. 2019;17(2):54–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-54-67>.
- Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with Dementia: Results from a French Prospective Community-based Cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154(7):642–648. <https://doi.org/10.1093/aje/154.7.642>.
- Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. *BMJ*. 2010;341:c3584. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3584>.
- Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada U, Puertas-Martín V, Boix R et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):543–551. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110443>.
- Gillum RF, Yorrick R, Obisesan THO. Population Surveillance of Dementia Mortality Int. *J Environ Res Public Health*. 2011;8(4):1244–1257. <https://doi.org/10.3390/ijerph8041244>.
- Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Яушева ЛМ. Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(25):22–27. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-25-22-27>.
Khasanova DR, Zhitkova YuV, Yausheva LM. Drug therapy and cognitive stimulation in patients with poststroke cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(25):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-25-22-27>.
- Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence based programme of cognition-based therapies for people with dementia. *Neuropsychol Rehabil*. 2001;11(3–4):377–397. <https://doi.org/10.1080/09602010143000068>.
- Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, Orrell M. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised Controlled Trial. *Br J Psychiatry*. 2003;183:248–254. <https://doi.org/10.1192/bjp.183.3.248>.
- Spector A, Gardner C, Orrell M. The impact of Cognitive Stimulation Therapy groups on people with dementia: views from participants, their carers and group facilitators. *Aging Ment Health*. 2011;15(8):945–949. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.586622>.
- Orrell M, Spector A, Thorgrimsen L, Woods B. A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(5):446–451. <https://doi.org/10.1002/gps.1304>.
- Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, Spector A, Hallam A, Woods B, Orrell M. Cognitive Stimulation Therapy for people with dementia: cost effectiveness analysis. *Br J Psychiatry*. 2006;188:574–580. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.010561>.
- Aguirre E, Hoare Z, Streeter A, Spector A, Woods B, Hoe J, Orrell M. Cognitive stimulation therapy (CST) for people with dementia – who benefits most? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(3):284–290. <https://doi.org/10.1002/gps.3823>.
- Lobbia A, Carbone E, Faggian S, Gardini S, Piras F, Spector A, Borella E. The efficacy of cognitive stimulation therapy (CST) for people with mild-to-moderate dementia. *Eur Psychol*. 2018;24(3). <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000342>.
- Niu YX, Tan JP, Guan JQ, Zhang ZQ, Wang LN. Cognitive stimulation therapy in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2010;24(12):1102–1111. <https://doi.org/10.1177/0269215510376004>.
- Apóstolo JLA, Cardoso DFB, Rosa AI, Paul C. The effect of cognitive stimulation on nursing home elders: A randomized controlled trial. *J Nurs Scholarsh*. 2014;46(3):157–166. <https://doi.org/10.1111/jnu.12072>.
- Orgeta V, Leung P, Yates L, Kang S, Hoare Z, Henderson C et al. Individual cognitive stimulation therapy for dementia: a clinical effectiveness and cost-effectiveness pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2015;19(64):1–108. <https://doi.org/10.3310/hta19640>.
- Stott J, Spector A. A review of the effectiveness of memory interventions in mild cognitive impairment (MCI). *Int Psychogeriatr*. 2011;23(4):526–538. <https://doi.org/10.1017/S1041610210001973>.
- Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia (Review). *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(4):35. <https://doi.org/10.1186/alzrt189>.
- Piras F, Carbone E, Faggian S, Salvalaio E, Gardini S, Borella E. Efficacy of cognitive stimulation therapy for older adults with vascular dementia. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):434–441. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040014>.

26. Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychol Rehabil.* 2004;14(4):385–401. <https://doi.org/10.1080/09602010443000074>.
27. Gibbor L, Yates L, Volkmer A, Spector A. Cognitive stimulation therapy (CST) for dementia: a systematic review of qualitative research. *Aging Mental Health.* 2021;25(6):980–990. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1746741>.
28. Cao Y, Wang N, Zhang Q, Shen N, Bai J, Luo X, Liu Y. Effects of cognitive stimulation therapy on patients with dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Exp Gerontol.* 2023;177:112197. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112197>.
29. Aguirre E, Spector A, Hoe J, Russell IT, Knapp M, Woods RT, Orrell M. Maintenance Cognitive Stimulation Therapy (CST) for dementia: a single-blind, multi-centre, randomized controlled trial of Maintenance CST vs. CST for dementia. *Trials.* 2010;11:46. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-46>.
30. Fairbairn A, Gould N, Kendall T, Ashley P, Bainbridge I, Bower L et al. *Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People with Dementia and Their Carers in Health and Social Care.* Leicester (UK): British Psychological Society; 2007.
31. Рошина ИФ, Калантарова МВ, Шведовская АА, Хромов АИ. Профилактика когнитивного снижения в позднем онтогенезе: программы «Клиника памяти» и «Когнитивная стимулирующая терапия». *Клиническая и специальная психология.* 2022;11(3):44–70. <https://doi.org/10.17759/cpse.2022110302>.
Roshchina IF, Kalantarova MV, Shvedovskaya AA, Khromov AI. Prevention of cognitive decline in late ontogenesis: programs "Memory Clinic" and "Cognitive stimulating therapy". *Clinical Psychology and Special Education.* 2022;11(3):44–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17759/cpse.2022110302>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.В. Житкова

Концепция и дизайн исследования – Ю.В. Житкова, А.А. Гаспарян

Написание текста – Ю.В. Житкова

Сбор и обработка материала – А.А. Гаспарян, А.Ф. Сарварова, Д.А. Коробова, Ф.И. Галявова, А.И. Байназарова, А.М. Хамидуллина, Е.В. Доманская

Обзор литературы – Ю.В. Житкова, А.А. Гаспарян, А.Ф. Сарварова, Д.А. Коробова, Ф.И. Галявова

Анализ материала – А.А. Гаспарян, А.Ф. Сарварова, Д.А. Коробова, Ф.И. Галявова, А.И. Байназарова, А.М. Хамидуллина, Е.В. Доманская

Статистическая обработка – А.Ф. Сарварова, Д.А. Коробова, Ф.И. Галявова

Редактирование – А.А. Гаспарян, А.Ф. Сарварова, Д.А. Коробова, Ф.И. Галявова, А.И. Байназарова, А.М. Хамидуллина, Е.В. Доманская

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.В. Житкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia V. Zhitkova

Study concept and design – Yulia V. Zhitkova, Armine A. Gasparian

Text development – Yulia V. Zhitkova

Collection and processing of material – Armine A. Gasparian, Adelya F. Sarvarova, Daria A. Korobova, Firyuza I. Galyavova, Aliya I. Baynazarova, Aliya M. Khamidullina, Elena V. Domanskaya

Literature review – Yulia V. Zhitkova, Armine A. Gasparian, Adelya F. Sarvarova, Daria A. Korobova, Firyuza I. Galyavova

Material analysis – Armine A. Gasparian, Adelya F. Sarvarova, Daria A. Korobova, Firyuza I. Galyavova, Aliya I. Baynazarova, Aliya M. Khamidullina, Elena V. Domanskaya

Statistical processing – Adelya F. Sarvarova, Daria A. Korobova, Firyuza I. Galyavova

Editing – Armine A. Gasparian, Adelya F. Sarvarova, Daria A. Korobova, Firyuza I. Galyavova, Aliya I. Baynazarova, Aliya M. Khamidullina, Elena V. Domanskaya

Approval of the final version of the article – Yulia V. Zhitkova

Информация об авторах:

Житкова Юлия Владимировна, д.м.н., врач-невролог, главный внештатный специалист по неврологии Управления здравоохранения по г. Казани, руководитель, Республиканский центр когнитивных расстройств, Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12а; ассистент Института дополнительного образования, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>; zhitkova@mail.ru

Гаспарян Армине Агвановна, врач-невролог, Республиканский центр когнитивных расстройств, Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12а; <https://orcid.org/0009-0007-8008-672X>; armineg@mail.ru

Сарварова Аделя Фарисовна, студент лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0003-0346-9568>; adelya.sarvarova22@yandex.ru

Коробова Дарья Андреевна, студент лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0006-4735-3788>; dar.korobova@gmail.com

Галявова Фирюза Исмагиловна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0008-8716-5049>; f-ganeeva@mail.ru

Байназарова Алия Ильгизовна, психолог, президент, Благотворительный фонд «Благие дела»; 420049, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Нурсултана Назарбаева, д. 8а; <https://orcid.org/0009-0008-9214-1885>; fund.blagie.dela@gmail.com

Хамидуллина Алия Маратовна, руководитель программ и специалист социальной работы, Благотворительный фонд «Благие дела»; 420049, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Нурсултана Назарбаева, д. 8а; <https://orcid.org/0009-0006-6866-9546>; fund.blagie.dela@gmail.com

Доманская Елена Владимировна, психолог, директор, Центр социальной заботы «Зилант»; 420141, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Юлиуса Фучика, д. 82; <https://orcid.org/0009-0005-6958-1100>; Avroraross@bk.ru

Information about the authors:

Yulia V. Zhitkova, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, Chief freelance Neurology Specialist of the Kazan Health Department, Head of the Republican Center for Cognitive Disorders, Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a, Karbishev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; Assistant at the Institute of Additional Education, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>; zhitkova@mail.ru

Armine A. Gasparian, Neurologist, Republican Center for Cognitive Disorders, Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a, Karbishev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8008-672X>; armineg@mail.ru

Adelya F. Sarvarova, Student of the Faculty of Medicine, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0346-9568>; adelya.sarvarova22@yandex.ru

Daria A. Korobova, Student of the Faculty of Medicine, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-4735-3788>; dar.korobova@gmail.com

Firyuza I. Galyavova, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8716-5049>; f-ganeeva@mail.ru

Aliya I. Baynazarova, Psychologist, President, Charitable Foundation "Good Deeds"; 8a, Nursultan Nazarbayev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420049, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-9214-1885>; fund.blagie.dela@gmail.com

Aliya M. Khamidullina, Program Manager and Social Work Specialist, Charitable Foundation "Good Deeds"; 8a, Nursultan Nazarbayev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420049, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-6866-9546>; fund.blagie.dela@gmail.com

Elena V. Domanskaya, Psychologist, Director, Zilant Social Care Center; 82, Julius Fuchik St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420141, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-6958-1100>; Avroraross@bk.ru

Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током при мигрени

С.П. Бордовский^{1✉}, sbordoch@gmail.com, С.С. Андреев², О.О. Зинченко², У.В. Панина¹, В.Д. Котенко¹, Р.А. Тахиров¹, А.Е. Потахина³, К.В. Шевцова¹

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

² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; 101000, Россия, Москва, ул. Мясницкая, д. 20

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

Резюме

Мигрень – первичная головная боль с характерной клинической картиной, особенностями лечения и течения заболевания. В настоящий момент отмечается рост распространенности мигрени, что коррелирует с существенным снижением качества жизни пациентов, страдающих данной цефалгией. Терапия мигрени основана на применении двух стратегий: купировании приступа и его профилактике. В последнее время бурно развивается концепция первичной профилактической терапии мигрени, при этом, наряду со стандартными медикаментозными методами коррекции головной боли, все больше данных говорят о пользе и целесообразности введения в клиническую практику нелекарственных методов лечения, таких, например, как транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС). Свою эффективность для лечения мигрени показывают как катодная, так и анодная стимуляция: после применения курса ТЭС отмечено снижение количества дней в месяц с головной болью, уменьшение длительности и интенсивности мигренозных атак, некоторые исследования сообщают об уменьшении количества применяемых лекарственных препаратов. Наиболее часто область стимуляции коры головного мозга соответствовала зонам О1/О2 (1–2 мА) для катодной и F3/F4 (1–2 мА) для анодной стимуляции. Продолжительность каждой процедуры в среднем составила 20 мин, в то время как длительность сессий проведения ТЭС варьировалась в зависимости от конкретного исследования. ТЭС демонстрирует эффективность и безопасность в отношении лечения различных форм мигрени. Использование данного неинвазивного метода в профилактике приступов может послужить одним из направлений персонализации лечения мигрени.

Ключевые слова: неинвазивная стимуляция, катодная стимуляция головного мозга, анодная стимуляция головного мозга, хроническая мигрень, эпизодическая мигрень, абзусная головная боль, немедикаментозная терапия головной боли, лечение хронической головной боли

Для цитирования: Бордовский СП, Андреев СС, Зинченко ОО, Панина УВ, Котенко ВД, Тахиров РА, Потахина АЕ, Шевцова КВ. Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током при мигрени. *Медицинский совет*. 2024;18(3):51–59. <https://doi.org/10.21518/ms2024-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Transcranial direct current stimulation for migraine

Sergey P. Bordovsky^{1✉}, sbordoch@gmail.com, Sergey S. Andreev², Oksana O. Zinchenko², Uliana V. Panina¹, Valentina D. Kotenko¹, Renat A. Takhirov¹, Alina E. Potakhina³, Kseniya V. Shevtsova¹

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

² HSE University; 20, Myasnitkaya St., Moscow, 101000, Russia

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

Abstract

Migraine is one of the most common primary headache disorders. Nowadays, there is an increase in the prevalence of migraine. It causes a significant reduction in the Quality of Life of those affected. There are two major approaches to treating migraines: attack management and prevention. The concept of primary prophylactic therapy of migraine has developed rapidly. In addition to standard medication, there are increasing data indicating the usefulness and feasibility of non-drug treatments, such as TES (transcranial electrical stimulation). Both cathodal and anodal stimulation have been shown to be effective in migraine treatment: after a course of TES, the number of days per month with headache decreased, the duration and intensity of migraine attacks decreased, and some studies reported a reduction in the number of medications used. O1/O2 (1–2 mA) for cathodal stimulation and F3/F4 (1–2 mA) for anodal stimulation were the most frequently stimulated cortical areas. The average duration of each session was 20 minutes. The length of TES sessions varied from study to study. TES has shown efficacy and safety in treating various forms of migraine. Using this non-invasive method to prevent attacks may be one of the directions for personalizing migraine treatment.

Keywords: non-invasive stimulation, cathodal brain stimulation, anodal brain stimulation, chronic migraine, episodic migraine, medication overuse headache, non-medication headache therapy, chronic headache treatment

For citation: Bordovsky SP, Andreev SS, Zinchenko OO, Panina UV, Kotenko VD, Takhirov RA, Potakhina AE, Shevtsova KV. Transcranial direct current stimulation for migraine. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(3):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Национального института неврологических расстройств и инсультов, мигрень — это первичная головная боль, характеризующаяся повторяющимися приступами умеренной и/или сильной односторонней пульсирующей головной боли; длительность приступа мигрени может составлять от 4 до 72 ч. Мигрень можно выделить как основную причину ухудшения общественного здоровья. Согласно данным интерактивного сайта Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), в котором обобщены результаты исследований, проведенных за почти 30 лет наблюдений (1990–2019 гг.), в последнее время отмечается умеренный рост распространенности мигрени с 14,0% до нынешних 15,2% (95% ДИ 12,1–16,1%). Более того, мигрень уже составляет 4,9% от общемирового бремени болезней, измеряемого в годах, прожитых с инвалидностью (Years Lived with Disability – YLD) [1], что отражает огромное влияние данного заболевания на качество жизни населения. Улучшение качества жизни и смягчение последствий мигрени остается нерешенной проблемой для современного здравоохранения, нуждающейся в комплексном решении на индивидуальном и общественном уровнях.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ МИГРЕНИ

Лечение мигрени направлено на облегчение симптомов и их профилактику. Для abortивной терапии мигренозного приступа, как правило, используют препараты из группы НПВС и/или триптаны [2]. Для лекарственной профилактики мигрени используются бета-адреноблокаторы, противоэпилептические средства, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты, агонисты 5HTF-рецепторов (дитаны) и антагонисты кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) [2]. Наибольшую эффективность в профилактическом лечении мигрени показали препараты антагонисты CGRP. К настоящему времени известны несколько точек приложения для фармакологических препаратов, а именно: пресинаптические рецепторы серотонина 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} ингибируют высвобождение этого нейропептида, служа мишенью для действия триптанов. При этом действие дитанов, направленное на активацию рецепторов типа 5-HT_{1F}, приводит к подавлению высвобождения CGRP из тройничного ганглия. Альтернативным подходом к блокаде высвобождения CGRP является использование нового направления – гибридной терапии, которая заключается в применении моноклональных антител (мАТ), направленных против самого

CGRP или его рецептора [3, 4]. Первым ингибитором CGRP, одобренным FDA в мае 2018 г. для профилактики мигрени, стал эренумаб (Aimovig). В исследовании LIBERTY® были описаны пациенты с фармакорезистентной формой эпизодической мигрени (n = 246), среди которых пациенты, получавшие эренумаб в дозе 140 мг, продемонстрировали большую вероятность сокращения числа дней мигрени вдвое и более раз выше по сравнению с плацебо [5]. Однако только некоторые из препаратов данных групп к настоящему времени зарегистрированы в Российской Федерации, что сужает возможности фармакологического лечения мигрени [6].

Профилактическое лечение мигрени, в отличие от универсальной стратегии купирования приступов, носит персонализированный подход, при этом ее назначение целесообразно пациентам при наличии соответствующих показаний (частые неконтролируемые приступы, сопутствующие неврологические расстройства), а также наличие коморбидных тревожно-депрессивных расстройств и артериальной гипертензии [7].

В современной медицинской практике для профилактики приступов мигрени также используется ботулинотерапия, однако необходимо подчеркнуть, что ботулинический токсин А в настоящее время рекомендуется только для лечения хронической мигрени [8].

Важно отметить, что в настоящий момент отмечается тенденция к снижению комплаентности пациентов к профилактическому лечению мигрени. Низкая эффективность лечения наблюдается примерно у 50% пациентов. Данное наблюдение связано с частым развитием побочных эффектов на фоне проводимой фармакотерапии, что приводит к скорому прекращению лечения в среднем после двух месяцев от его начала [9].

В качестве немедикаментозного метода лечения мигрени следует выделить такой метод, как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), которая показала высокую эффективность в ряде клинических исследований [10, 11]. Метод КПТ основан на способности регулировать эмоциональное и когнитивное поведение пациента, а также возможности положительного влияния на его самооценку, особенности восприятия боли и уменьшения ее катастрофизации, что может привести к улучшению клинических результатов лечения мигрени [12, 13]. В настоящее время все больше данных исследований свидетельствуют в пользу назначения КПТ в качестве комбинированной терапии, что позволяет максимально снизить риск развития побочных эффектов, связанных с приемом фармакологических препаратов [14]. Так, по данным отечественных авторов, показана высокая эффективность данного метода для терапии хронической мигрени. Длительное

наблюдение (12 мес.) показало клинически значимое улучшение состояния пациента в виде трансформации мигрени из хронической в эпизодическую форму, повышения повседневной активности и нормализации общего эмоционального состояния [15]. Несмотря на то что применение КПТ в целях терапии мигрени имеет доказанную эффективность, использование данного метода в клинической медицине затруднено из-за необходимости учета индивидуальных особенностей каждого пациента [16].

При лечении мигрени также обязательна модификация образа жизни, которая заключается в соблюдении трех связанных с циркадными периодами аспектов повседневной жизни (режим «сон – бодрствование», прием пищи и физические упражнения). Пациентам с вестибулярной формой мигрени будет весьма полезна вестибулярная реабилитация, которая включает в себя упражнения на устойчивость взгляда и привыкание, тренировку равновесия и ходьбы, танцы. Важно объяснять пациенту доброкачественную природу его заболевания с формированием представления о мигрени как о состоянии постоянной повышенной чувствительности нервной системы, которая достигает своего пика во время приступа [17]. Нарушение сна, нерегулярный прием пищи и малоподвижный образ жизни ухудшают исходы мигрени, а по причине невозможности современному человеку полного соблюдения вышеперечисленных пунктов данный подход является малоэффективным [18].

В связи с этим возрастает потребность поиска новых и безопасных методов контроля мигрени. Так, например, одним из перспективных направлений в данной области являются неинвазивные методы стимуляции головного мозга, к числу которых также относится метод транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) постоянным током.

МЕТОДИКА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

ТЭС – неинвазивный метод стимуляции головного мозга, при котором постоянный ток, подаваемый через расположенные на коже головы электроды, используется для подпороговой модуляции активности нейронов коры головного мозга. Для проведения процедуры ТЭС необходимо минимум 2 электрода: анод и катод. Один из этих электродов в зависимости от задачи исследования устанавливается на целевую зону согласно международной системе ЭЭГ 10-20. Воздействие электрода будет вызывать ожидаемые нейрофизиологические и клинические эффекты. Подобный электрод чаще всего именуется «целевым». Второй электрод – «возвратный» устанавливается над зоной, наименьшим образом влияющей на появление целевых эффектов, и выступает в роли необходимого компонента в электрической цепи. Расположение электродов определенной полярности на скальпе именуется «монтажом» и является первостепенным фактором при разработке процедуры стимуляции [19]. Результаты проведенных фундаментальных исследований эффектов ТЭС и их возможной природы были обобщены S. Pelletier,

F. Cicchetti [20], которые, изучив результаты исследований, проводимых как *in vitro*, так и *in vivo*, с привлечением параллельной нейровизуализации как на людях, так и на животных, смогли описать общие нейрофизиологические принципы и эффекты работы ТЭС:

- Стимуляция постоянным током вызывает нейромодуляторные эффекты через изменение мембранного потенциала нейронов и может приводить к длительным изменениям синаптической пластичности. Однако зависит это не только от полярности электрода, но и от времени, силы стимуляции.

- Электрическое поле, индуцируемое постоянным током, может регулировать миграцию клеток.

- Электрическое поле может влиять на физиологические процессы и метаболизм самих клеток, обеспечивая, к примеру, аксональный рост.

- Электрическое поле может влиять на ангиогенез.

Также ТЭС обладает высокой степенью безопасности и хорошо переносится подавляющим большинством пациентов. Не было описано ни одного случая возникновения серьезных побочных эффектов во время и/или после стимуляции. С точки зрения сопутствующих ощущений пациенты иногда сообщают о легких покалываниях в местах приложения электродов и временных эритемах, проходящих через 3–5 мин после процедуры стимуляции, однако это не приносило серьезного дискомфорта. В случае стимуляции зрительной коры при определенной силе тока некоторые респонденты сообщали о возникновении фосфенов. И только 3% респондентов сообщают о слабых головокружениях в момент стимуляции [19].

В настоящий момент ТЭС активно применяется во многих клинических и фундаментальных исследованиях как потенциальный метод для лечения различных психических и неврологических заболеваний, в т. ч. мигрени [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В таблице представлена характеристика основных исследований, включенных в настоящий обзор.

По результатам систематического обзора и метаанализа [22] можно выделить следующие, наиболее часто применяемые в клинических исследованиях, посвященных лечению мигрени, монтажи: расположение целевого электрода – левая первичная моторная кора (L-M1 (C3)), левая дорсолатеральная префронтальная кора (L-DLPFC (F3)) – анодная стимуляция и первичная зрительная кора (Oz) – катодная стимуляция. Расположение возвратного электрода – контралатеральная супраорбитальная зона (Fp2), вертекс (Cz). Данный тип монтажей был использован исходя из понимания патофизиологических особенностей мигрени. В зависимости от конфигурации монтажа электрическое поле, генерируемое ТЭС, распространяется на близлежащие кортикальные и субкортикальные структуры. Интенсивность стимуляции в большинстве исследований, как правило, составляла от 1 до 2 мА. Предполагается, что ТЭС имеет кумулятивный эффект при регулярном (ежедневное и/или с минимальным

Таблица. Исследования транскраниальной электрической стимуляции при мигрени
Table. Studies on the efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) for migraine

Автор	Год	Тип исследования	N*	Тип мигрени	Вид стимуляции	Длительность	Монтаж**	Результаты
Клинические исследования								
Dalla Volta G. et al. [23]	2020	Рандомизированное контролируемое	45	Хроническая	Катодная (1,5 мА)	Ежедневно, 5 дней по 15 мин/день	V1, M1, Frontal (с термографической индивидуализацией)	Уменьшение продолжительности мигренозных атак, интенсивности и количества дней в месяц с мигренью в группе активной ТЭС в сравнении с группой имитации ТЭС
Hodaj H. et al. [24]	2022	Рандомизированное контролируемое	36	Хроническая	Анодная (2 мА)	5 ежедневных сеансов подряд (1-я нед.), затем 1 раз в неделю в течение следующих 4 нед., затем 2 раза в месяц в течение следующего месяца (всего 11 сеансов по 20 мин/сеанс)	C3, Fp2	Уменьшение количества дней с мигренью в месяц в группе активной ТЭС в сравнении с группой имитации ТЭС в течение первого месяца и после 3 мес.
De Ico R. et al. [25]	2021	Рандомизированное контролируемое	20	Хроническая абוזная	Анодная (2 мА)	Ежедневно, 5 дней по 20 мин/день	M1, Fp2/Fp1	Уменьшение количества дней с мигренью в месяц и уменьшение дозы принимаемых противомигренозных препаратов в группе активной ТЭС в сравнении с группой имитации
Mansour A.G. et al. [26]	2020	Рандомизированное контролируемое	18	Хроническая абוזная	Анодная (2 мА) катодная (2 мА)	Ежедневно, 3 дня по 20 мин/день	F3/F4 – анодная, O1/O2 – катодная	Уменьшение количества дней мигрени с выраженным болевым синдромом в неделю при катодной стимуляции. Уменьшение интенсивности боли и количество потребляемых лекарственных препаратов в день после курса катодной стимуляции
Pohl H. et al. [27]	2023	Проспективное мультицентровое рандомизированное	23	Эпизодическая	Анодная (1 мА)	Ежедневно, 28 дней по 20 мин/день	Oz, Cz	Уменьшение количества дней с мигренью в месяц в группе активной ТЭС в сравнении с группой имитации ТЭС
Schading S. et al. [28]	2021	Рандомизированное контролируемое	24	Эпизодическая	Анодная (1 мА)	Ежедневно, 28 дней по 20 мин/день	Oz, Cz	Уменьшение количества дней мигрени в месяц после курса ТЭС в сравнении с группой фиктивной стимуляции. Уменьшение объема увеличенной язычной извилины по данным МРТ в группе активной ТЭС
Rechdi A. et al. [29]	2020	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	42	Эпизодическая мигрень	Катодная (2 мА)	Ежедневно, 3 дня по 20 мин/день	O1/O2	Уменьшение количества дней с мигренью в месяц в группе активной ТЭС в сравнении с группой имитации ТЭС (-1,6 по сравнению с исходными показателями), что коррелировало со снижением употребления лекарственных препаратов
Giulio M. et al. [30]	2021	Рандомизированное контролируемое	16	Мигрень с аурой	Анодная (2 мА), катодная (2 мА)	Протокол состоял в проведении сессий в определенный час для каждого пациента в течение трех дней на протяжении месяца	DLPCF, F4 – анодная Oz – катодная	Наиболее выраженным было снижение числа дней с головной болью в месяц ($p = 0,03$), при этом были отмечены более высокие показатели ответа на нейро-стимулирующую терапию в группе пациентов, коморбидных по психическим расстройствам, в частности БАР
Систематические обзоры и метаанализы								
Cai G. et al. [22]	2021	Систематический обзор и метаанализ	104	Хроническая мигрень	Анодная (1-2 мА) катодная (1-2 мА)	Ежедневные/почти ежедневные процедуры от 15 до 20 мин. Продолжительность лечения от 4 до 6 нед., продолжительность последующего наблюдения от 4 до 16 нед.	В зависимости от исследования: C3, F3 – анодная, Oz, Fp2, Cz – катодная	Наибольшая эффективность ТЭС – при длительном курсе (4 нед и более) – снижение интенсивности боли и продолжительности эпизода мигрени по сравнению с группой имитации ТЭС. Эффективна как катодная, так и анодная стимуляция
Hong P. et al. [31]	2022	Систематический обзор и метаанализ	425	Хроническая мигрень	Анодная (1-2 мА) катодная (1-2 мА)	От 5 последовательных дней до 12 нед. (в зависимости от длительности исследования)	DLPCF, M1, VC – анодная M1, S1, VC – катодная	Протоколы ТЭС с активацией M1 и/или активацией/торможением VC приводили к уменьшению количества дней в месяц с приступами мигрени и уменьшению интенсивности головной боли
Omello R. et al. [32]	2021	Систематический обзор	135	Эпизодическая мигрень	Анодная (1-2 мА), катодная (1-2 мА)	От 5 до 28 дней, 20 мин/сессии (в зависимости от длительности исследования)	В зависимости от исследования: Oz, Cz, O1/O2, Fp1/Fp2 – катодная, C3/C4, Fp2/Fp1 – анодная	Как катодная, так и анодная ТЭС показывает эффективность в отношении профилактики мигренозных приступов, оцениваемых по основным параметрам (частота и интенсивность приступов, количество употребляемых препаратов)
Yali F. et al. [33]	2019	Систематический обзор и метаанализ	276	Хроническая и эпизодическая мигрень	Анодная, катодная	Нет информации по описанию применяемых протоколов	M1 – анодная V1 – катодная	Нейроаважная стимуляция областей M1 и DLPCF по сравнению с фиктивной группой показывает большую эффективность в отношении снижения выраженности болевого приступа, при этом существенных различий в отношении снижения частоты мигренозных атак получено не было

* Количество пациентов.

** Согласно международной системе размещения электродов ЭЭГ 10-20.

перерывом в 1 и/или несколько дней) применении в течение 15–20 мин и может приводить к длительным нейропластическим изменениям в коре головного мозга.

Подобные нейрофизиологические эффекты объясняют результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), включенных в систематический обзор, где продемонстрировано снижение интенсивности мигренозной боли ($p < 0,01$), а также длительности эпизода мигрени ($p = 0,02$) в группе активной ТЭС по сравнению с группой фиктивной стимуляции.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

В исследование 2020 г. [23] было включено 45 пациентов (15 мужчин и 30 женщин, средний возраст $45 \pm 3,7$) с хронической мигренью. Значимый положительный эффект был отмечен в группе активной ТЭС ($n = 28$) по сравнению с группой фиктивной стимуляции ($n = 17$). Наложение активного электрода (катод) осуществлялось унилатерально над фронтальной корковой областью в точке наибольшей гипотермии, определяемой перед проведением процедуры с помощью термографа. Состояние пациентов оценивалось исходно через 10 дней, 2 мес. и через 4 мес. после окончания курса ТЭС. Отмечено значительное уменьшение частоты мигренозных атак ($16,5 \pm 12,2$ vs. $11,3 \pm 5,9$, $p = 0,06$), их продолжительности ($2,9 \pm 22,8$ vs. $22,4 \pm 16,9$, $p = 0,91$), интенсивности ($7,0 \pm 1,5$ vs. $7,9 \pm 1,4$, $p = 0,06$) в группе активной стимуляции по сравнению с фиктивной.

По данным метаанализа пяти РКИ, проводимая в течение более четырех недель ТЭС снижает интенсивность ($MD = -1,44$) и продолжительность ($MD = -1,86$) мигренозного приступа; положительный эффект сохраняется на протяжении четырех недель после прекращения сеансов. Отмечено снижение выраженности болевого синдрома при использовании обоих протоколов – как катодного ($MD = -1,49$), так и анодного ($MD = -1,74$). Оба режима применения: 1 мА ($MD = -1,75$) и 2 мА ($MD = -4,42$; $p = 0,05$) имели положительное влияние на уменьшение продолжительности мигренозной атаки. По сравнению с группой имитации ТЭС не было отмечено значительного влияния данного метода на продолжительность приступа как во время проведения сессий нейростимуляции, так и по окончании. В нескольких исследованиях [34–36] отмечено уменьшение числа мигренозных атак в активной группе ($p = 0,012$), снижение частоты этих атак в группах спустя некоторое время (от 4 до 16 нед. в зависимости от исследования) после завершения курса по сравнению с исходными показателями [22].

Применение ТЭС у 36 пациентов с резистентной формой хронической мигрени оценивалось в исследовании Н. Hodaj [24]. В нем приняли участие пациенты с длительным анамнезом (более 25 лет) безуспешной превентивной лекарственной терапии. Курс состоял из пяти последовательных сессий по 20 мин. Анод располагался над С3 областью, в то время как катод был расположен над областью Fp2. Было отмечено снижение частоты мигренозных

приступов в группе ТЭС по сравнению с группой имитации ТЭС в первый месяц после терапии ($-21,0\% \pm 21,6\%$ vs. $-1,5\% \pm 24,55$, $p = 0,019$) и по прошествии трех месяцев ($-31,9\% \pm 33,1$ vs. $-5,6\% \pm 39,4\%$, $p = 0,011$). Также было обнаружено снижение применения триптанов в группе активной стимуляции после окончания курсов ТЭС ($-2,1 \pm 3,7$ vs. $-2,5 \pm 4,7$, величина эффекта = $-1,07$, $p = 0,010$) по сравнению с исходными данными исследования. В конце периода наблюдения (через 3 мес. после лечения) доля ответивших на терапию была выше в группе ТЭС по сравнению с группой имитации ТЭС ($50,0\%$ vs. $14,3\%$). Авторы рекомендуют проведение ТЭС со стимуляцией левой моторной коры в комплексной программе лечения пациентов с резистентной мигренью.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ И ЛЕКАРСТВЕННО ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ

На сегодняшний день исследования, посвященные влиянию ТЭС на улучшение болевых показателей среди пациентов с лекарственно индуцированной головной болью (ЛИГБ), развившейся на фоне хронической мигрени (ХМ), только начинают набирать популярность, хотя последние данные выглядят весьма многообещающими.

В РКИ [25], где приняли участие 20 пациентов (16 женщин и 4 мужчины; средний возраст участников $48,3 \pm 9,6$ лет), было произведено сравнение с группой имитации ТЭС, примененной по протоколу анодной стимуляции. Наложение анодного электрода осуществляли на первичную моторную кору (M1), а катодного – супраорбитально на контралатеральную сторону с превалирующей болевой симптоматикой (Fp2 или Fp1). Положительный эффект был выражен в группе активной ТЭС – по прошествии одного месяца после курса стимуляции, наблюдалось уменьшение количества дней с мигренью в месяц ($-11,2$ и $-6,2$ соответственно; $p < 0,050$). Подобный эффект сохранился и через 6 мес. после курса ($-8,6$ и $-4,5$ соответственно; $p < 0,050$). Помимо сокращения количества дней мигрени, в группе активной ТЭС также наблюдалось уменьшение частоты мигренозных приступов ($p = 0,025$). При этом в обеих группах было отмечено значительное снижение количества применяемых препаратов с целью купирования приступов головных болей.

Другое исследование [26] было направлено на сравнение эффективности различных протоколов (катодная, анодная, плацебо-стимуляция) по отношению к ЛИГБ. В исследовании приняли участие 18 пациентов в возрасте 20–38 лет, которые проходили курс, состоявший из трех последовательных процедур (анодной стимуляции префронтальной коры (M1), катодной – затылочной области ипсилатерально по отношению к доминантной по болевому симптому (O1/O2), а также симулятивной на протяжении трех дней, при этом в течение всего исследования пациенты вели дневники наблюдения мигрени). По результатам данного исследования оба протокола – как анодная ($MD = -1,92$; $p = 0,066$), так и катодная ($MD = -2,15$;

$p = 0,023$) ТЭС положительно коррелирует с общим снижением дней в месяц с эпизодами головных болей, а также с их интенсивностью на первой неделе после окончания курса нейромодуляции, хотя только катодный протокол продемонстрировал эффективность в отношении снижения приема лекарственных средств ($MD = -1,26$, $p = 0,01$), а также пролонгации положительного эффекта, который сохранялся в течение двух недель ($MD = -2,00$; $p = 0,010$).

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

В различных исследованиях, где ТЭС применяли для лечения эпизодической мигрени (ЭМ) с аурой, особенно изучалось влияние стимуляций на зрительные симптомы, например, такие как фотофобия или зрительные скотомы. В исследовании Н. Pohl [27], основной целью которого стало изучение возможного влияния ТЭС на профилактику приступов ЭМ, были получены противоречивые результаты при анализе влияния наличия или отсутствия ауры в отношении эффективности ТЭС. В исследовании приняли участие 28 пациентов в возрасте 18–80 лет с ЭМ. Анодная стимуляция в течение 28 дней, при которой целевой электрод Oz располагался в затылочной области, а возвратный над областью Cz, продемонстрировала значительное снижение количества приступов мигрени в месяц по сравнению с группой имитации ТЭС (средневзвешенная разница = 2,96, 95% ДИ = [0,23, 5,69], $p = 0,03$), а также в интервале от 1 и до 3 мес. (средневзвешенная разница = 1,94, 95% ДИ = [1,57, 2,30], $p < 0,00001$) по сравнению с группой имитации ТЭС. Однако в период более 3 мес. различий между двумя группами обнаружено не было.

Согласно полученным данным, пациенты с мигренью и наличием ауры имели большее преимущество по сравнению с пациентами без ауры в плане снижения интенсивности головной боли. При этом не была выявлена разница в отношении улучшения других симптомов мигрени у пациентов с аурой в сравнении с пациентами без ауры. Четыре пациента активной группы (36,3%) и два пациента контрольной группы (16,7%) сообщили об 50%-ном уменьшении симптомов по прошествии терапевтического курса. Низкое количество 50%-ного ответа на терапию в группе ТЭС авторы объясняют индивидуальными особенностями ответа пациентов на нейростимуляцию, что указывает на потребность увеличения числа исследований по данному направлению.

По результатам анализа исследования [31], в котором оценивался эффект активной ТЭС для снижения интенсивности боли, было обнаружено, что активная ТЭС приводила к значительному снижению интенсивности боли в период после лечения до 1 мес. (средневзвешенная разница = 2,45, 95% ДИ = [1,41, 3,49], $p < 0,00001$), от 1 и до 3 мес. (средневзвешенная разница = 0,82, 95% ДИ = [0,22, 1,42], $p = 0,007$) и более 3 мес. (средневзвешенная разница = 3,04, 95% ДИ = [0,08, 6,01], $p = 0,04$) по сравнению с фиктивной стимуляцией.

Важно отметить, что в отобранных для метаанализа исследованиях наиболее часто применялись следующие

монтажи: первичная моторная кора (M1), первичная сенсорная кора (S1), дорсолатеральная префронтальная кора (DLPFC) и зрительная кора (VC). Анодная стимуляция использовалась для DLPFC, M1, VC, катодная – M1, S1, VC. По результатам анализа было установлено, что наибольшая эффективность при применении ТЭС была достигнута при активации зоны M1 или активации/торможении зоны VC. В исследованиях не наблюдалось увеличения частоты неблагоприятных побочных реакций.

Весьма интересное исследование S. Schading 2021 г. [28] было посвящено изучению изменений объема серого вещества головного мозга с помощью нейровизуальных методов в группе пациентов, страдающих ЭМ. На протяжении 28 дней как в группе ТЭС (активной и имитации; $n = 24$), так и в контрольной группе здоровых добровольцев ($n = 31$) осуществлялась серия трех последовательных МРТ головного мозга (исходный этап до проведения ТЭС; через 1,5 и через 5,5 мес. после проведения завершающей процедуры). Сама процедура ТЭС заключалась в анодной стимуляции области зрительной коры с наложением электродов: целевого на Oz, возвратного – Cz. Так, сравнивая МРТ до терапии у пациентов с ЭМ со здоровыми добровольцами, было отмечено значительное увеличение объемов левой язычной извилины ($p = 0,003$), в то время как различий в подгруппах «наличие/отсутствие ауры» отмечено не было. Авторы отмечают, что пациенты с ЭМ имели большие изменения объемов затылочной корковой области, локализованной в левой язычной извилине, по сравнению с контрольной группой. При этом данные корковые изменения в группе ЭМ никак не коррелировали с интенсивностью, продолжительностью приступов или наличием ауры. Исследуя изменение объема серого вещества в течение проведения ежедневных процедур ТЭС, авторы обнаружили: 1) объемные изменения области левой язычной извилины в группе пациентов ЭМ носят динамический характер, при этом происходит выраженное снижение объема по мере проведения ТЭС по сравнению с группой имитации, 2) динамические изменения объема имели положительную корреляцию со снижением количества приступов в месяц в группе пациентов с ЭМ по сравнению с группой плацебо, однако данное исследование включало общее небольшое число участников ($n = 24$).

Группа исследователей под руководством R. Ornello опубликовала данные метаанализа, посвященного влиянию ТЭС на предупреждение мигренозных приступов [32]. В результате проведенного систематического обзора, посвященного различным протоколам и метрикам наложения электродов при ТЭС, авторы пришли к заключению, что наличие ауры никак не влияет на исходы и качество проведения стимуляции, при этом снижение интенсивности и продолжительности мигренозной атаки было отмечено во всех группах нейростимуляции: анодной, катодной, а также при сочетании этих двух типов. При этом протоколы катодной стимуляции имели отличия по наложению электродов: 1) на затылочный участок коры (Oz) с центральным заземлением (Cz); 2) ипсилатерально на участок затылочной коры (O1/O2) по отношению

к стороне с доминирующим болевым синдромом с наложением возвратного в области контралатеральной префронтальной коры (Fr1/Fr2). Чаще при использовании протоколов анодной стимуляции активный электрод располагался в области C3/C4 с расположением второго возвратного электрода в области Fr2/Fr1. По мнению авторов, все применяемые в настоящее время протоколы эффективны по отношению к снижению продолжительности мигренозного приступа и интенсивности головной боли, однако накоплено достаточно знаний для выделения более эффективного протокола в терапии мигрени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ТЭС показала себя как эффективный и безопасный инструмент как в отношении болевой симптоматики мигрени, так и для профилактики мигренозных приступов.

Однако, несмотря на общий положительный результат, наиболее эффективный протокол стимуляции до настоящего момента не определен. Открытым также остается вопрос индивидуализации протоколов стимуляции и повышения их эффективности в сравнении со стандартными монтажами.

Необходимо проведение дальнейших клинических исследований на расширенных выборках пациентов с использованием дополнительных методов, таких, например, как нейровизуализация.

Более того, одним из перспективных направлений дальнейших исследований в этой области является персонализация протоколов транскраниальной стимуляции с целью повышения эффективности применяемого неинвазивного метода лечения мигрени.



Поступила / Received 26.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2024
Принята в печать / Accepted 21.03.2024

Список литературы / References

- Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(2):109–117. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00763-1>.
- Lew C, Punnapuzha S. Migraine Medications. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553159>.
- Табеева ГР, Кацарова З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):143–152. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-143-152>.
- Tabeeva GR, Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):143–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-143-152>.
- Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Лебедева ЕР и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-109-116>.
- Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Lebedeva ER et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-109-116>.
- Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J. Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2–4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(5):466–472. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324396>.
- Табеева ГР. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):109–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-109-116>.
- Tabeeva GR. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):109–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-109-116>.
- Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Данилов АВ, Доронина ОБ, Корешкина МИ и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126–133. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>.
- Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Danilov AB, Doronina OB, Koroshkina MI et al. Optimization of migraine attacks relief. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>.
- Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР, Парфенов ВА, Екушева ЕА, Азимова ЮЭ и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
- Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, Parfenov VA, Ekusheva EV, Azimova YuE et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470–485. <https://doi.org/10.1177/0333102416678382>.
- Bae JY, Sung HK, Kwon NY, Go HY, Kim TJ, Shin SM, Lee S. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1). <https://doi.org/10.3390/medicina58010044>.
- Amatrudo G, Kengetter J, McCrea S, Amatrudo M. Cognitive Behavioral Therapy for the Management of Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27(9):471–477. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01129-y>.
- Koechlin H, Coakley R, Schechter N, Werner C, Kossowsky J. The role of emotion regulation in chronic pain: A systematic literature review. *J Psychosom Res*. 2018;107:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.02.002>.
- Thorn BE. Ronald Melzack Award Lecture: Putting the brain to work in cognitive behavioral therapy for chronic pain. *Pain*. 2020;161(Suppl. 1):S27–S35. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001839>.
- Kroon Van Diest AM, Powers SW. Cognitive Behavioral Therapy for Pediatric Headache and Migraine: Why to Prescribe and What New Research Is Critical for Advancing Integrated Biobehavioral Care. *Headache*. 2019;59(2):289–297. <https://doi.org/10.1111/head.13438>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА, Табеева ГР, Романов ДВ, Осипова ВВ, Кацарова З. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):74–80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-74-80>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, Tabeeva GR, Romanov DV, Osipova VV, Katsarava Z. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-74-80>.
- Rosignoli C, Ornello R, Onofri A, Caponnetto V, Grazzi L, Raggi A et al. Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications. *J Headache Pain*. 2022;23(1):100. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01471-3>.
- Кулеш АА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-4-11>.
- Kulesh AA, Parfenov VA. Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-4-11>.
- Woldeamanuel YW, Shrivastava S, Vila-Pueyo M. Editorial: Lifestyle modifications to manage migraine. *Front Neurol*. 2022;13:966424. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.966424>.
- Bikson M, Esmailpour Z, Adair D, Kronberg G, Tyler WJ, Antal A et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimul*. 2019;12(6):1349–1366. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.010>.
- Pelletier SJ, Cicchetti F. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(2):pyu047. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu047>.

21. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ, Осипова ВВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР и др. Альтернативные и комPLEMENTАРНЫЕ методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4–15. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-4-15>. Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, Osipova VV, Artemenko AR, Akhmadeeva LR et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-4-15>.
22. Cai G, Xia Z, Charvet L, Xiao F, Datta A, Androulakis XM. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Repeated Transcranial Direct Current Stimulation for Migraine. *J Pain Res*. 2021;14:1171–1183. <https://doi.org/10.2147/jpr.s295704>.
23. Dalla Volta G, Marceglia S, Zavarise P, Antonaci F. Cathodal tDCS Guided by Thermography as Adjunctive Therapy in Chronic Migraine Patients: A Sham-Controlled Pilot Study. *Front Neurol*. 2020;11:121. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00121>.
24. Hodaj H, Payen JF, Mick G, Vercueil L, Hodaj E, Dumolard A et al. Long-term prophylactic efficacy of transcranial direct current stimulation in chronic migraine. A randomised, patient-assessor blinded, sham-controlled trial. *Brain Stimul*. 2022;15(2):441–453. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.02.012>.
25. De Icco R, Putorti A, De Paoli I, Ferrara E, Cremascoli R, Terzaghi M et al. Anodal transcranial direct current stimulation in chronic migraine and medication overuse headache: A pilot double-blind randomized sham-controlled trial. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(1):126–136. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.014>.
26. Mansour AG, Ahdab R, Khazen G, El-Khoury C, Sabbouh TM, Salem M et al. Transcranial Direct Current Stimulation of the Occipital Cortex in Medication Overuse Headache: A Pilot Randomized Controlled Cross-Over Study. *J Clin Med*. 2020;9(4):1075. <https://doi.org/10.3390/jcm9041075>.
27. Pohl H, Moisa M, Jung HH, Brenner K, Aschmann J, Riederer F et al. Long-Term Effects of Self-Administered Transcranial Direct Current Stimulation in Episodic Migraine Prevention: Results of a Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation*. 2021;24(5):890–898. <https://doi.org/10.1111/ner.13292>.
28. Schading S, Pohl H, Gantenbein A, Luechinger R, Sandor P, Riederer F et al. Tracking tDCS induced grey matter changes in episodic migraine: a randomized controlled trial. *J Headache Pain*. 2021;22(1):139. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01347-y>.
29. Ahdab R, Mansour AG, Khazen G, El-Khoury C, Sabbouh TM, Salem M et al. Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Occipital cortex in Episodic Migraine: A Randomized Sham-Controlled Crossover Study. *J Clin Med*. 2019;9(1):60. <https://doi.org/10.3390/jcm9010060>.
30. Mastroia G, Viganò A, Corrado A, Mancini V, Pirillo C, Badini S et al. Chronic Migraine Preventive Treatment by Prefrontal-Occipital Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Proof-of-Concept Study on the Effect of Psychiatric Comorbidities. *Front Neurol*. 2021;12:654900. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.654900>.
31. Hong P, Liu Y, Wan Y, Xiong H, Xu Y. Transcranial direct current stimulation for migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(7):992–998. <https://doi.org/10.1111/cns.13843>.
32. Ornello R, Caponnetto V, Ratti S, D'Aurizio G, Rosignoli C, Pistoia F et al. Which is the best transcranial direct current stimulation protocol for migraine prevention? A systematic review and critical appraisal of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2021;22(1):144. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01361-0>.
33. Feng Y, Zhang B, Zhang J, Yin Y. Effects of Non-invasive Brain Stimulation on Headache Intensity and Frequency of Headache Attacks in Patients With Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache*. 2019;59(9):1436–1447. <https://doi.org/10.1111/head.13645>.
34. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(8):1003–1012. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23061303/>.
35. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(7):820–828. <https://doi.org/10.1177/0333102411399349>.
36. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster Á, Araújo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2015;349(1-2):33–39. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.П. Бордовский, С.С. Андреев
 Концепция и дизайн исследования – С.П. Бордовский, С.С. Андреев
 Написание текста – О.О. Зинченко, У.В. Панина, С.П. Бордовский, А.Е. Потахина
 Сбор и обработка материала – У.В. Панина, С.С. Андреев
 Обзор литературы – В.Д. Котенко, Р.А. Тахиров, О.О. Зинченко
 Анализ материала – С.П. Бордовский, Р.А. Тахиров
 Статистическая обработка – К.В. Шевцова
 Редактирование – У.В. Панина
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.П. Бордовский, К.В. Шевцова, О.О. Зинченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey P. Bordovsky, Sergey S. Andreev
 Study concept and design – Sergey P. Bordovsky, Sergey S. Andreev
 Text development – Oksana O. Zinchenko, Uliana V. Panina, Sergey P. Bordovsky, Alina E. Potakhina
 Collection and processing of material – Uliana V. Panina, Sergey S. Andreev
 Literature review – Valentina D. Kotenko, Renat A. Takhirov, Oksana O. Zinchenko
 Material analysis – Sergey P. Bordovsky, Renat A. Takhirov
 Statistical processing – Kseniya V. Shevtsova
 Editing – Uliana V. Panina
 Approval of the final version of the article – Sergey P. Bordovsky, Kseniya V. Shevtsova, Oksana O. Zinchenko

Информация об авторах:

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

Андреев Сергей Степанович, стажер-исследователь, Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; 101000, Россия, Москва, ул. Мясницкая, д. 20; <https://orcid.org/0000-0001-9734-7606>; ssandreev@hse.ru

Зинченко Оксана Олеговна, к.псих.н., старший научный сотрудник Центра нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук, доцент департамента психологии, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; 101000, Россия, Москва, ул. Мясницкая, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-7976-3224>; ozinchenko@hse.ru

Панина Ульяна Валерьевна, студент 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; <https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>; ulyapanina@gmail.ru

Котенко Валентина Дмитриевна, студент 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; <https://orcid.org/0009-0008-7381-9814>; kotenko.tina1@inbox.ru

Тахиров Ренат Аснаилович, студент 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; <https://orcid.org/0009-0000-2050-0553>; kpyure@inbox.ru

Потахина Алина Евгеньевна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0008-8448-6453>; alina.potakhina@yandex.ru

Шевцова Ксения Викторовна, ассистент 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; <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>; dr.kseniya.shevtsova@gmail.com

Contribution of authors:

Sergey P. Bordovsky, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, 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

Sergey S. Andreev, Research Intern, Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University; 20, Myasnitskaya St., Moscow, 101000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9734-7606>; ssandreev@hse.ru

Oksana O. Zinchenko, Cand. Sci. (Psych.), Senior Researcher at the Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University; 20, Myasnitskaya St., Moscow, 101000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7976-3224>; ozinchenko@hse.ru

Uliana V. Panina, Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>; ulyapanina@gmail.ru

Valentina D. Kotenko, Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7381-9814>; kotenko.tina1@inbox.ru

Renat A. Takhirov, Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2050-0553>; kpyure@inbox.ru

Alina E. Potakhina, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8448-6453>; alina.potakhina@yandex.ru

Kseniya V. Shevtsova, Assistant, Department of Neurology and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>; dr.kseniya.shevtsova@gmail.com

Боль в грудной клетке как междисциплинарная проблема – акцент на соматоформных расстройствах

Д.С. Петелин¹, <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>, petelinhome1@yandex.ru

П.С. Исаева², <https://orcid.org/0009-0004-4220-0315>, coronoidea.1448@gmail.com

А.О. Толоконин³, <https://orcid.org/0000-0002-0306-4494>, tolokonin@yandex.ru

А.Г. Смолеевский¹, <https://orcid.org/0000-0002-8771-8589>, a.smoleevsky@gmail.com

Б.А. Волель^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>, Beatrice.volel@gmail.com

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Клиника психосоматической медицины «Нео Вита»; 121609, Россия, Москва, ул. Крылатская, д. 45, корп. 1

⁴ Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Резюме

Боль в грудной клетке некардиальной природы относится к числу исключительно значимых проблем клинической медицины, что связано с широкой распространенностью данного состояния и большими затратами здравоохранения на диагностику и лечение таких пациентов. Наряду с неврологическими, гастроэнтерологическими и пульмонологическими заболеваниями, психические расстройства вносят большой вклад в формирование болей за грудиной. При этом формирование болей в области грудной клетки может быть связано не только с такими хорошо известными психопатологическими состояниями, как депрессии и тревожные расстройства, но и патологией соматоформного круга. В настоящем обзоре представлены данные о частоте болей за грудиной, связанных с психическими расстройствами (боль как симптом психического расстройства, психические расстройства как следствие перенесенного эпизода болей в грудной клетке и др.), характер взаимосвязи между болевой симптоматикой и психическими расстройствами, а также клиническая картина соматоформных расстройств, манифестирующих в форме торакалгий. Обобщена информация о подходах к диагностике психических расстройств у пациентов с болями в области грудной клетки и возможности по их психофармакотерапии и психотерапии. При обсуждении психофармакотерапии сделан акцент на возможностях применения у этой категории пациентов атипичного транквилизатора тофизопама, дана краткая характеристика его эффективности и безопасности. Для иллюстрации основных положений обзора представлен также клинический случай пациента с болями в груди некардиального происхождения, которые манифестировали вслед за психотравмирующим событием, спровоцировавшим в свою очередь инфаркт миокарда. Описана положительная динамика с последующим выздоровлением на фоне терапии тофизопамом.

Ключевые слова: депрессия, тревога, соматоформные расстройства, хроническая боль, психосоматический сценарий, психофармакотерапия, тофизопам

Для цитирования: Петелин ДС, Исаева ПС, Толоконин АО, Смолеевский АГ, Волель БА. Боль в грудной клетке как междисциплинарная проблема – акцент на соматоформных расстройствах. *Медицинский совет*. 2024;18(3):60–68. <https://doi.org/10.21518/ms2024-086>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chest pain as an interdisciplinary problem – emphasis on somatoform disorders

Dmitry S. Petelin¹, <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>, petelinhome1@yandex.ru

Polina S. Isaeva², <https://orcid.org/0009-0004-4220-0315>, coronoidea.1448@gmail.com

Artem O. Tolokonin³, <https://orcid.org/0000-0002-0306-4494>, tolokonin@yandex.ru

Alexander G. Smoleevskiy¹, <https://orcid.org/0000-0002-8771-8589>, a.smoleevsky@gmail.com

Beatrice A. Volel^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>, Beatrice.volel@gmail.com

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Clinic for Psychosomatic Diseases “Neo Vita”; 45, Bldg. 1, Krylatskaya St., Moscow, 121609, Russia

⁴ Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Chest pain of a non-cardiac nature is one of the extremely significant problems of clinical medicine, which is associated with the widespread prevalence of this condition and the high healthcare costs for diagnosing and treating such patients. Along with neurological, gastroenterological and pulmonological diseases, mental disorders make a major contribution to the formation

of chest pain. Moreover, the formation of pain in the chest area can be associated not only with such well-known psychopathological conditions as depression and anxiety disorders, but also with the pathology of the somatoform circle. This review presents data on the frequency of chest pain associated with mental disorders (pain as a symptom of a mental disorder, mental disorders as a consequence of a previous episode of chest pain, etc.), the nature of the relationship between pain symptoms and mental disorders, as well as the clinical picture somatoform disorders manifesting in the form of thoracalgia. Information is summarized on approaches to diagnosing mental disorders in patients with chest pain and the possibilities for their psychopharmacotherapy and psychotherapy. When discussing psychopharmacotherapy, emphasis is placed on the possibilities of using the atypical tranquilizer tofisopam in this category of patients, and a brief description of its effectiveness and safety is given. To illustrate the main points of the review, a clinical case of a patient with chest pain of non-cardiac origin, which manifested itself after a traumatic event, which in turn provoked a myocardial infarction, is also presented. Positive dynamics with subsequent recovery during therapy with tofisopam are described.

Keywords: depression, anxiety, somatoform disorders, chronic pain, psychosomatic scenario, psychopharmacotherapy, tofisopam

For citation: Petelin DS, Isaeva PS, Tolokonin AO, Smoleevskiy AG, Volel BA. Chest pain as an interdisciplinary problem – emphasis on somatoform disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-086>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в области грудной клетки является одной из самых частых жалоб, по поводу которых пациенты обращаются к врачу или вызывают бригаду скорой медицинской помощи. По статистическим данным, касающимся нагрузки на медицинскую сеть, среди всех болевых синдромов боль в груди стоит на втором месте по обращаемости пациентов, уступая только болям в области живота [1]. В свою очередь, популяционные исследования свидетельствуют в пользу того, что на протяжении жизни боль в груди беспокоит до одной трети населения развитых стран, а одномоментная представленность болей в груди составляет 5% [2].

Спектр причин, вызывающих острую боль в грудной клетке, исключительно широк, и традиционно в качестве важнейшей причины их развития как население, так и врачи рассматривают патологию сердца (в первую очередь ишемического круга) [3, 4]. Несмотря на полную оправданность настороженности врачей в отношении кардиального происхождения болей в грудной клетке, значительная пропорция пациентов имеет внесердечное происхождение обсуждаемых жалоб. Так, было показано, что внекардиальная природа болей устанавливается у 70–80% пациентов, обратившихся за помощью амбулаторно, и у 50–80% пациентов, доставленных в стационар бригадой скорой медицинской помощи [5, 6]. Самыми частыми причинами болей в области грудной клетки, по данным систематического обзора, являются боль, связанная с патологией стенок грудной клетки (скелетно-мышечные и другие болевые синдромы), – 24,5–49,8%, психогенная боль (9,5–18,2%) и боль, ассоциированная с патологией бронхолегочного дерева (10,3–18,2%) [7].

В связи с этим проблема болей в грудной клетке является в значительной степени междисциплинарной и во многих случаях требует участия специалистов в области неврологической и психоневрологической патологии [8–12]. В рамках настоящей статьи мы рассмотрим разнонаправленную ассоциацию болей в области грудной клетки с основными неврологическими и нейропсихиатрическими расстройствами.

АССОЦИАЦИЯ БОЛЕЙ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Актуальность диагностики и терапии психопатологических состояний у пациентов с болями в грудной клетке подтверждается широким спектром исследований. В частности, при помощи валидизированных психометрических шкал была доказана исключительно высокая частота как депрессивной, так и тревожной симптоматики – 31 и 42% соответственно [13]. Еще более интересные результаты были получены в исследовании Н. Lee et al., которые при помощи шкал оценивали распространенность депрессии у пациентов с болями в груди без установленного ранее какого-либо психиатрического диагноза и получили одномоментную распространенность депрессии 35% [14]. Однако исследование проблематики психопатологических состояний при болях в грудной клетке не ограничивается психометрическим подходом. В частности, недавнее исследование показало, что около 25% пациентов, которые обращаются за медицинской помощью в связи с жалобами на боли в грудной клетке, соответствуют клиническим критериям панического расстройства, причем статистически значимыми предикторами наличия психического расстройства были женский пол, молодой возраст и отсутствие постоянного партнера [15]. Тревожные расстройства при болях в грудной клетке не ограничивались только паническим расстройством: в относительно старом исследовании было показано, что почти половина (48%) пациентов с генерализованным тревожным расстройством испытывают клинически значимую боль в груди [16].

Помимо тревожных и депрессивных состояний, с болями в грудной клетке ассоциирован также ряд других психопатологических состояний. Например, отчетливая связь была выявлена между болями в груди и бессонницей – 48% всех пациентов, хоть раз вызывавших бригаду скорой медицинской помощи (СМП), страдали от клинически очерченной бессонницы [17]. Механизмы взаимосвязи между бессонницей и болями в груди являются комплексными. Можно предположить как негативное влияние болей на качество ночного сна, так и манифестацию бессонницы в рамках психических расстройств, коморбидных

болям в грудной клетке [18, 19]. Также боли в грудной клетке достоверно ассоциированы со злоупотреблением целым рядом психоактивных веществ, в первую очередь кокаина и других психостимуляторов, а также алкоголя [20].

Суммируя представленные данные, можно считать доказанной ассоциацию болей в груди неишемической природы с психической патологией, однако характер этой взаимосвязи остается дискуссионным и требует детального клинического изучения. В рамках настоящей статьи мы обобщаем доступные клинические данные о нескольких направлениях взаимосвязи между болями в груди и психическими расстройствами.

Наиболее очевидным вариантом взаимодействия между обсуждаемыми состояниями является формирования болей в грудной клетке вследствие наличия психического расстройства. Данный тезис убедительно подтверждается клиническими особенностями депрессивных и тревожных расстройств (высокая распространенность телесных симптомов как при депрессиях, так и при тревоге, типичная для депрессий гипералгезия и свойственная тревожным пациентам обостренная саморефлексия) [21, 22]. Традиционно характерная при меланхолических депрессиях тоска за грудиной локализации во многих ситуациях может описываться пациентами в терминах боли и требовать дифференциального диагноза с болевой симптоматикой иного генеза [23]. Еще более распространенными являются жалобы на боли и жжения за грудиной проекцией у пациентов с тревожными расстройствами, причем в зависимости от типа тревожного расстройства боли могут как иметь пароксизмальный характер (паническое расстройство, агорафобия), так и длительно персистировать (в случае с генерализованным тревожным расстройством) [24, 25].

Кроме того, заслуживает упоминания свойственная пациентам с болями в грудной клетке склонность к когнитивным искажениям и особенности мышления, такие как руминативное мышление, нетерпимость к неопределенности и катастрофизация, которые также свойственны для пациентов с расстройствами тревожно-депрессивного спектра [22, 26–28]. В связи с этим наличие психических расстройств может выступать в качестве достоверного предиктора как формирования острой некоронарной боли (например, у пациента с паническим расстройством), так и хронификации болевой симптоматики, которая в отсутствие психических расстройств должна была самопроизвольно редуцироваться (стойкое сохранение болей в грудной клетке у пациента с хроническим депрессивным расстройством) [27, 29].

Однако взаимосвязь психических расстройств и болей в грудной клетке может в ряде случаев быть рассмотрена и с обратной точки зрения. Так, в работе G. Mourad было показано, что сами по себе болевые ощущения в области грудной клетки выступали предикторами развития как тревожной, так и депрессивной симптоматики, а также достоверного снижения качества жизни [30]. Более отчетливой такая ассоциация была в случае пациентов с перенесенными в анамнезе реальными кардиологическими заболеваниями (острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий и др.), что позволяет

клинически интерпретировать данные G. Mourad как свидетельство существования нозогенных реакций с болями в груди [31–33]. В данном случае речь идет о пациентах, у которых боль в груди формируется в структуре психических расстройств тревожно-депрессивного круга, возникших в качестве ответа на стресс, обусловленный психотравмирующим воздействием кардиологического или неврологического заболевания. В лонгитудинальных исследованиях было показано, что отказ от диагностики и терапии нозогенных расстройств, сопровождающихся болями в области грудной клетки, приводит к их хронификации, многочисленным повторным обращениям за медицинской помощью [34] и достоверному снижению уровня функционирования [35].

БОЛЬ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

В последнее время стали накапливаться убедительные свидетельства того факта, что среди пациентов с болями в груди можно выделить подгруппу, которую можно квалифицировать в рамках расстройств телесного дистресса. В частности, S. Flovenz показал, что пациенты с болями в груди, отвечающие клиническим критериям расстройства персистирующих телесных симптомов¹, достоверно отличаются от остальных пациентов с болями в груди [36]. Для пациентов с соматизированной болью в грудной клетке были характерны следующие социодемографические и клинические особенности: большее число неработающих лиц без оформления инвалидности, более высокий уровень тревоги (как в целом, так и тревоги за здоровье) и депрессии, а также повышенная склонность к руминативному мышлению. Что еще более значимо – соматизированный характер болей в груди выступал в качестве достоверного предиктора того, что у пациента также будут отмечать и другие соматизированные симптомы (например, гипервентиляция, головокружение, распространенные скелетно-мышечные боли или абдоминальный дискомфорт). Обобщая полученные данные, авторы делают акцент на том, что по социодемографическому профилю, особенностям мышления и коморбидной психопатологической симптоматике пациенты с болями в груди, квалифицируемые как персистирующие телесные симптомы, совершенно не отличимы от других пациентов с другими соматоформными расстройствами.

Представленные данные хорошо согласуются с результатами изучения психических расстройств, реализующихся в телесной сфере, выполненными на базе кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета. В ходе работ на базе неврологических и кардиологических клиник были описаны пациенты с длительно существующими и относительно изолированными соматоформными болевыми синдромами в грудной клетке (кардиалгии, торакалгии), не являющимися полноценным следствием тревожных или депрессивных расстройств.

¹ Исследовательский диагноз, соответствующий клинической категории соматизированного расстройства в МКБ-10.

Кроме того, была показана гетерогенность данной группы пациентов. В связи с этим можно выделить по меньшей мере два варианта [37–39].

Для первого типа характерна достоверная и выраженная ассоциация с сопутствующими тревожно-фобическими симптомами, представленными развернутыми опасениями по поводу возможного наличия кардиологического заболевания, страха смерти в связи с остановкой сердца, а также отчетливое ограничительное поведение, направленное на избегание любых нагрузок в отношении сердца. Авторы указывают на предпочтительность формирования данного типа у пациентов тревожного и гистрионного круга.

Для второго типа характерно доминирование широкого спектра телесных ощущений, в т. ч. чуждых обыденной соматоперцепции (многообразные, труднообъяснимые болевые ощущения), и практически полное отсутствие симптомов тревожно-фобического ряда. В противовес избегающему поведению, свойственному первому типу, для второй группы характерно преодолевающее поведение, направленное на «тренировку» сердца и избавление от симптомов с помощью здорового образа жизни, спорта и т. д. С большей вероятностью второй тип манифестирует у пациентов с расстройствами личности кластера А (шизоидное, шизотипическое расстройство личности).

Обобщая представленные выше данные, следует подчеркнуть, что боль в груди обнаруживает выраженную ассоциацию с психическими расстройствами, однако направление этой ассоциации может быть различным, что обеспечивает необходимость точной диагностики в рамках мультидисциплинарной команды и индивидуализированного лечения.

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С БОЛЯМИ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ

Диагностика психических расстройств у пациентов с болями в грудной клетке наиболее изучена в аспекте использования психометрических инструментов. В частности, была продемонстрирована высокая эффективность таких шкал, как PHQ-9 и GAD-7, по скринингу и выявлению тех пациентов, которые нуждаются в консультации психиатра [40]. Однако многообразие причин, вызывающих боль в грудной клетке, предопределяет необходимость диагностики данного состояния междисциплинарной командой, включающей в т. ч. врача-психиатра.

Возможности лечения болей в области грудной клетки и ассоциированных психопатологических расстройств обширны и включают как лекарственные, так и нелекарственные методы терапии. Однако перечень доступных опций и их эффективность в значительной степени зависят от структуры психических расстройств. В том случае, если у пациента выявляется развернутое психическое расстройство (генерализованное тревожное расстройство, депрессивный эпизод и др.) с разработанными в рамках доказательной медицины подходами к терапии, врач в полной мере может полагаться на доступные клинические рекомендации, как отечественные, так и зарубежные.

В свою очередь, подходы к терапии соматоформных расстройств до настоящего времени разработаны недостаточно и количество исследований, выполненных в парадигме доказательной медицины, остается недостаточным. В отличие от депрессивных или тревожных расстройств клинические рекомендации малочисленны и основаны на относительно малом числе исследований [41].

В настоящее время наиболее изучено использование психотерапевтических подходов для коррекции соматоформной болевой симптоматики в области грудной клетки. В частности, доступны работы, которые свидетельствуют в пользу эффективности терапии осознанности (mindfulness) [42], проводимой через интернет когнитивно-поведенческой терапии [43], когнитивно-поведенческой терапии, проводимой по телефону [44], классической когнитивно-поведенческой терапии [45] и психообразования [46].

Ограниченные данные о психофармакотерапии болей в грудной клетке позволяют предположить потенциальную эффективность антидепрессантов различных классов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты) [47–49]. Однако применение антидепрессантов сопряжено с целым рядом сложностей, в числе которых отложенное начало действия, опосредующее необходимость длительного курсового приема, а также заметные побочные эффекты в первые недели терапии (гастроинтестинальный дискомфорт, бессонница, усиление тревоги, сексуальная дисфункция). В связи с этим в реальной клинической практике существует потребность в препаратах с альтернативным механизмом действия.

Одним из таких препаратов является атипичный транквилизатор тофизопам (Грандаксин®). С фармакологической точки зрения данный препарат представляет собой 2,3-бензодиазепин, что в существенной степени отличает его от большинства классических бензодиазепиновых транквилизаторов (1,4-бензодиазепинов). Клиническим следствием этого является способность тофизопаму оказывать анксиолитическое и вегетостабилизирующее действие без седации, когнитивных нарушений и амнестического эффекта [22]. Кроме того, данный препарат не вызывает зависимости и синдрома отмены, что позволяет использовать его более длительно по сравнению с классическими транквилизаторами [50].

Тофизопам имеет длительную историю применения при широком спектре тревожных и соматоформных расстройств, что позволяет использовать его в качестве альтернативы антидепрессантам и классическим бензодиазепинам, особенно у пациентов, не соответствующих клиническим критериям синдромально завершенных тревожных расстройств [51, 52]. Наконец, тофизопам относится к числу препаратов, которые удобно назначать врачам непсихиатрического профиля. Это связано с двумя причинами. Во-первых, препарат выписывается на рецептурном бланке 107-1/у, доступном врачу практически любой специальности. Во-вторых, это один из немногих средств психофармакотерапии, который помимо

психиатрических показаний может применяться у целого ряда пациентов с соматизированными симптомами без установленного психиатрического диагноза. Диагноз может быть сформулирован как расстройство вегетативной нервной системы (G 90.9) или другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы 90.8, либо использован синдромальный подход, не требующий шифра по МКБ-10: «тревожно-депрессивный синдром» или «астено-депрессивный синдром».

Применительно к теме настоящей статьи в число показаний для использования тофизопама входит лечение психосоматических расстройств, сопровождающихся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением, что позволяет юридически корректно использовать его для лечения у пациентов с болями в области грудной клетки без консультации психиатра. С целью проиллюстрировать обсуждаемые в статье тезисы представлено клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К.И.М., 56 лет. Руководитель отдела на крупном предприятии.

Наследственность отягощена психопатологически – бабушка по линии отца на протяжении всей жизни была выражено тревожной, склонной к гиперконтролю, ригидной, паниковала при любом изменении жизненных обстоятельств и планов. После 50 лет стала отмечать приступы болей в области грудной клетки, живота, неоднократно обращалась за медицинской помощью, органической патологии выявлено не было. В связи с сохранением симптоматики и страхом ее усиления стала в значительной степени ограничивать повседневную активность, переложила на мужа все обязанности по дому. Умерла в преклонном возрасте от ишемического инсульта.

Пациент родился в срок от нормально протекавшей беременности, развивался по возрасту. С ранних лет отличался аккуратностью, педантичностью, в школе и дома вел себя подчеркнуто дисциплинированно. Учился на отлично, демонстрировал склонность к точным наукам, нравилось также черчение. При этом тщательно готовился к урокам, переделывал работу при наличии минимальных помарок. Закончил школу с золотой медалью, ВУЗ по инженерной специальности с красным дипломом.

В отношениях с окружающими при этом были отчетливые трудности: отличался ригидностью, прямоотой, с трудом находил компромиссы, требовал соблюдения формально установленных правил. Подозрительным при этом не был, после разрешения конфликтных ситуаций быстро успокаивался.

После окончания ВУЗа устроился инженером на режимное предприятие, занятое изготовлением оборонной продукции. Там в течение десяти лет получил должность руководителя отдела, был на хорошем счету у начальства, однако с подчиненными был строг, фиксировал даже минимальные нарушения рабочей дисциплины, без

колебаний мог уволить провинившегося человека. Перед проверками отмечал усиление тревожности, подолгу засиживался на работе, стремился перепроверить все за подчиненными. Работает по настоящее время.

В возрасте 23 лет женился, от брака двое детей. В семье был на первых ролях, добивался от жены и детей идеального порядка. В свободное время увлекался рыбалкой, читал, увлекался классической литературой. Вредных привычек избегал.

В возрасте 45 лет на плановом медицинском осмотре была диагностирована гипертоническая болезнь и дислипидемия. Выраженной тревоги по поводу диагностированного заболевания не испытывал, однако со свойственной педантичностью следовал всем рекомендациям врачей – скорректировал диету, стал чаще заниматься физкультурой, вел дневник артериального давления, своевременно принимал предписанные препараты (статины, тиазидные диуретики, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), в результате чего была достигнута нормализация артериального давления и липидного профиля.

Ухудшение самочувствия произошло в возрасте 55 лет после большой проверки из правительства, к которой готовился в течение недели. Испытывал выраженную тревогу, опасался компрометировать непосредственное начальство, спал по 4–5 ч, остальное время посвящал проверке документации и инструктированию подчиненных. После успешного завершения проверки не отметил улучшения самочувствия, оставалось чувство нервозности и опасения, что мог что-то упустить. На этом фоне впервые в жизни отметил появление жгучих болей в загрудинной проекции, самостоятельно предположил, что это может быть инфаркт миокарда, сам себе вызвал на работу бригаду СМП.

После подтверждения диагноза состояние ухудшилось, был обескуражен, ощущал себя деморализованным. Больше всего беспокоил тот факт, что перенес сердечную катастрофу, несмотря на полное следование врачебным рекомендациям, первые дни воспринимал это как свидетельство бессилия врачей, был подавлен, размышлял о возможности рецидива инфаркта, спал с пробуждениями, снизился аппетит. Прошел курс стационарного лечения, в ходе которого кардиологическое состояние полностью стабилизировалось, отметил редукцию тревожности, подавленности, нарушений сна после разъяснения врача о благоприятном прогнозе и необходимости избегать в дальнейшем длительной многодневной переработки на фоне выраженного стресса. Тем не менее в процессе лечения в стационаре стали отмечать периодическое появление болей и субъективного чувства перебоев в работе сердца, которые к концу пребывания в стационаре стали постоянными. Отмечал чувство обеспокоенности сохраняющимися симптомами, не мог поверить, что при их наличии полностью здоров соматически.

В дальнейшем на протяжении трех месяцев неоднократно обследовался у кардиологов, а затем (после полного исключения кардиальной патологии как причины болей) у неврологов. Однократно предпринималась попытка назначения пациенту дулоксетина в дозе 60 мг суточно

с целью редукции болевой симптоматики. Прием дулоксетина не перенес за счет появления выраженной тревоги, усиления болей в области грудной клетки, подъема артериального давления. От нескольких рекомендаций пройти курс психотерапии отказался в связи с недоверием к данному типу лечения. В связи с этим обратился на повторную консультацию в психотерапевтическое отделение клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета.

Психический статус: выглядит на свой возраст, адекватно одет, речь и мышление в нормальном темпе, формальных расстройств мышления не выявляется. Вызывает жалобы на стойкие ноющие и давящие боли в проекции сердца, на фоне которых время от времени возникает ощущение перебоев в работе сердца, его «замирание». Интенсивность боли описывает как умеренную, сама по себе болевая симптоматика не мешает повседневному функционированию. При этом фиксирован на сохраняющихся болевых ощущениях, хотя и не строит каких-либо концепций об их происхождении, обеспокоен их наличием. Воспринимает сохранение болей как свидетельство «нездоровья», неблагополучия, подчеркивает, что не может чувствовать себя полностью здоровым, пока симптоматика в области сердца не редуцируется. Настроение ровное, аппетит и сон достаточные, суицидальные мысли отрицает.

Диагноз: на момент осмотра состояние пациента определяется соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы сердца и сердечно-сосудистой системы (F45.30), в пользу этого свидетельствует стойкое персистирование болевой симптоматики и субъективного ощущения перебоев в работе сердца, не находящее адекватного кардиологического или неврологического объяснения. В связи с ровным фоном настроения и реализацией всей симптоматики в области сердца установление диагноза аффективного или тревожного расстройства представляется необоснованным. Описанное состояние сформировалось по нозогенным механизмам после перенесенной сердечно-сосудистой катастрофы, оказавшей значимое психотравмирующее воздействие на пациента [53]. Медиатором манифестации психического расстройства после психотравмы в данном случае выступили личностные особенности пациента ананкастного круга (склонность к порядку, педантизм, ригидность). При анализе клинического

случая в целом обращает на себя внимание особенность «психосоматического сценария» данного пациента, в котором личностные особенности, с одной стороны, способствовали формированию стресс-индуцированного сердечно-сосудистого заболевания, а с другой стороны, опосредовали хронификацию болей [54–56].

Обоснование использования тофизопама: в данном случае он назначается по показаниям пациенту с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы сердца и сердечно-сосудистой системы с преобладанием кардиалгий. Отсутствие в психическом статусе пациента указаний на развернутое тревожное расстройство или депрессию, а также плохая переносимость антидепрессантов с противоболевым действием заставляют искать альтернативы.

Дальнейшая динамика: после назначения тофизопама в дозе до 200 мг/сут отметил быстрое улучшение состояния – меньше стал фиксироваться на болях, их интенсивность несколько снизилась. Полностью боли редуцировались спустя примерно две недели курсового использования препарата. Спустя месяц после редукции болей тофизопам был отменен. На повторном приеме через три месяца сообщает о полном исчезновении болевой симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная часть пациентов с болями в области грудной клетки страдают от сопутствующих психических расстройств, что предопределяет необходимость включения психиатра в междисциплинарную команду по ведению таких больных. С учетом различного характера взаимодействия между болями в грудной клетке и психическими расстройствами психиатрическое интервью играет большую роль в подборе индивидуализированной стратегии для каждого пациента. Наряду с препаратами первой линии терапии психических расстройств (антидепрессанты современных генераций), значительной части пациентов можно помочь при помощи альтернативных лекарственных препаратов, в число которых входит атипичный транквилизатор тофизопам.



Поступила / Received 14.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2024

Принята в печать / Accepted 05.03.2024

Список литературы / References

- Dawson L, Nehme E, Nehme Z, Zomer E, Bloom J, Cox S et al. Healthcare cost burden of acute chest pain presentations. *Emerg Med J*. 2023;40(6):437–443. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2022-212674>.
- Chen J, Oshima T, Kondo T, Tomita T, Fukui H, Shinzaki S et al. Non-Cardiac Chest Pain in Japan: Prevalence, Impact, and Consultation Behavior – A Population-based Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2023;29(4):446–454. <https://doi.org/10.5056/jnm22184>.
- Аверков ОВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Васильева ЕЮ, Драпкина ОМ, Галывич АС, и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(6):7–21. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-7-21>.
- Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA, Vasilieva EYu, Drapkina OM, Galyavich AS et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):7–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-7-21>.
- Beiser DG, Cifu AS, Paul J. Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. *JAMA*. 2022;328(3):292–293. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.10362>.
- Eslick GD, Jones M, Talley N. Non-Cardiac Chest Pain: Prevalence, Risk Factors, Impact and Consulting – A Population-Based Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1115–1124. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01557.x>.
- Dumville JC, MacPherson H, Griffith K, Miles JNV, Lewin RJ. Non-Cardiac Chest Pain: A Retrospective Cohort Study of Patients Who Attended a Rapid Access Chest Pain Clinic. *Fam Pract*. 2007;24:152–157. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmm002>.
- Haasenritter J, Biroga T, Keunecke C, Becker A, Donner-Banzhoff N, Dornieden K et al. Causes of chest pain in primary care – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2015;56(5):422–430. <https://doi.org/10.3325/cmj.2015.56.422>.

8. Исаякин АИ, Кавелина АВ. Боль в грудном отделе позвоночника. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(1):74–79. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2404>. Isaykin AI, Kavelina AV. Thoracic spine pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2404>.
9. Chambers JB, Marks EM, Russell V, Hunter MS. A multidisciplinary, biopsychosocial treatment for non-cardiac chest pain. *Int J Clin Pract*. 2015;69(9):922–927. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12533>.
10. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Давыдов ОС, Головачева ВА и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davyydov OS, Golovacheva VA et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
11. Иванова МА, Чурюканов МВ, Кавелина АВ, Исаякин АИ. Междисциплинарный подход к проблеме боли в спине. *Российский журнал боли*. 2019;18(2):73–80. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.24>. Ivanova MA, Churyukanov MV, Kavelina AV, Isaykin AI. Interdisciplinary approach to low back pain problem. *Russian Journal of Pain*. 2019;18(2):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.24>.
12. Петелин ДС, Истомина НС, Цапко ДС, Магомедов АА, Безруков ВЕ, Кочергина МС и др. Подходы к психотерапии хронической скелетно-мышечной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):68–73. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-68-73>. Petelin DS, Istomina NS, Tsapko DS, Magomedov AA, Bezrukov VE, Kochergina MS et al. Approaches to psychotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-68-73>.
13. Rohani A, Akbari V, Zarei F. Anxiety and depression symptoms in chest pain patients referred for the exercise stress test. *Heart Views*. 2011;12(4):161–164. <https://doi.org/10.4103/1995-705X.90903>.
14. Lee HJ, Choi EJ, Nahm FS, Yoon IY, Lee PB. Prevalence of unrecognized depression in patients with chronic pain without a history of psychiatric diseases. *Korean J Pain*. 2018;31(2):116–124. <https://doi.org/10.3344/kjp.2018.31.2.116>.
15. Shakeri J, Tatari F, Vaezi N, Golshani S, Farnia V, Alikhani M et al. The prevalence of panic disorder and its related factor in hospitalized patients with chest pain and normal angiography. *J Educ Health Promot*. 2019;8:61. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_278_18.
16. Carter CS, Maddock RJ. Chest pain in generalized anxiety disorder. *Int J Psychiatry Med*. 1992;22(3):291–298. <https://doi.org/10.2190/RGC5-PJK2-7TG5-KL1B>.
17. Belleville G, Foldes-Busque G, Poitras J. Insomnia in patients with unexplained chest pain. *Psychosomatics*. 2014;55(5):458–468. <https://doi.org/10.1016/j.psyt.2013.12.004>.
18. Волель БА, Петелин ДС, Полуэктов МГ. Современные представления об инсомнии при психических расстройствах (клинические аспекты). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):63–68. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263>. Volel BA, Petelin DS, Poluektov MG. Modern concepts about insomnia in mental disorders: clinical aspects (literature review). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(4):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263>.
19. Парфенова ЕВ. Инсомния и когнитивно-поведенческая терапия при хронической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):119–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-119-124>. Parfenova EV. Insomnia and cognitive behavioral therapy for chronic back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-119-124>.
20. Cunningham R, Walton MA, Weber JE, O'Brian S, Tripathi S, Maio R et al. One-year medical outcomes and emergency department recidivism after emergency department observation for cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med*. 2009;53(3):310–320. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.07.018>.
21. Zhao J, Gao X, Wang A, Yongzhi W, Yi D, Li L et al. Depression comorbid with hyperalgesia: Different roles of neuroinflammation induced by chronic stress and hypercortisolism. *J Affect Disord*. 2019;256:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.065>.
22. Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Трошина ДВ, Сигиневич ЮА, Ефимочкина СМ, Волель БА. Тревожные расстройства в общемедицинской практике – клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):110–118. <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>. Petelin DS, Sorokina OYu, Troshina DV, Siginevich YuA, Efimochkina SM, Volel BA. Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>.
23. Волель БА, Сорокина ОЮ. Подходы к терапии депрессий в клинической практике. *Медицинский совет*. 2018;1(1):118–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-118-122>. Volel BA, Sorokina OYu. Different approaches to therapy of depressive disorders in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;1(1):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-118-122>.
24. Финн ЛЛ. Острая боль в грудной клетке. Дифференциальный диагноз на догоспитальном этапе. *Вестник науки и образования*. 2019;18(72):82–88. Режим доступа: <https://scientificjournal.ru/images/PDF/2019/VNO-72/VNO-18-72.pdf>. Finn LL. Acute pain in the breast cell. Differential diagnosis at the pre-hospital stage. *Vestnik Nauki i Obrazovaniya*. 2019;18(72):82–88. (In Russ.) Available at: <https://scientificjournal.ru/images/PDF/2019/VNO-72/VNO-18-72.pdf>.
25. Волель БА, Петелин ДС, Романов ДВ. Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств в общемедицинской практике. М.: МАИ; 2020. 78 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/psmalgorythm.pdf>.
26. Zincir SB, Sunbul M, Sunbul EA, Dalkic B, Cengiz F, Kivrak T et al. Evaluation of alexithymia, somatosensory sensitivity, and health anxiety levels in patients with noncardiac chest pain. *Biomed Res Int*. 2014;2014:896183. <https://doi.org/10.1155/2014/896183>.
27. Волель БА, Петелин ДС, Рожков ДЮ. Хроническая боль в спине и психические расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):17–24. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-17-24>. Volel BA, Petelin DS, Rozhkov DO. Chronic back pain and mental disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl 2):17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-17-24>.
28. Phelps CE, Navratilova E, Porreca F. Cognition in the Chronic Pain Experience: Preclinical Insights. *Trends Cogn Sci*. 2021;25(5):365–376. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.01.001>.
29. Петелин ДС. Хроническая боль и психические расстройства (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2019;1(1):32–38. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medsine-01-2019/khronicheskaya_bol_i_psikhicheskie_rasstroystva_obzor_literatury. Petelin DS. Chronic pain and mental disorders (literature review). *Mental Disorders in General Medicine*. 2019;1(1):32–38. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medsine-01-2019/khronicheskaya_bol_i_psikhicheskie_rasstroystva_obzor_literatury.
30. Mourad G, Alwin J, Jaarsma T, Strömberg A, Johansson P. The associations between psychological distress and health-related quality of life in patients with non-cardiac chest pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01297-0>.
31. Волель БА, Трошина ДВ, Грубова МВ, Малютин АА. Психические (личностные) расстройства у больных с фибрилляцией предсердий. *Психические расстройства в общей медицине*. 2016;1(2):27–35. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medsine-01-02-2016/psikhicheskie_lichnostnye_rasstroystva_u_bolnykh_s_fibrillyatsiy_predserdiy. Volel BA, Troshina DV, Grubova MV, Malyutina AA. Psychiatric (personality) disorders in patients with atrial fibrillation. *Psikhicheskie Rasstroystva v Obschey Meditsine*. 2016;1(2):27–35. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medsine-01-02-2016/psikhicheskie_lichnostnye_rasstroystva_u_bolnykh_s_fibrillyatsiy_predserdiy.
32. Беляевская АА, Петелин ДС, Волель БА, Терновой СК. Впервые возникшая депрессия у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2022;12(1):89–97. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-1-89-97>. Beliaevskaia AA, Petelin DS, Volel BA, Ternovoy SK. First-time depression in patients with acute coronary syndrome. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2022;12(1):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-1-89-97>.
33. Фомичева АВ, Андреев ДА, Любавская АА, Симонов АН, Волель БА. Клинико-психопатологические аспекты носогенных реакций при хронической сердечной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):86–94. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209186>. Fomicheva AV, Andreev DA, Lyubavskaya AA, Simonov AN, Volel BA. Clinical and psychopathological aspects of nosogenic reactions in chronic heart failure. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209186>.

34. Hadlandsmayth K, Rosenbaum DL, Craft JM, Gervino EV, White KS. Health care utilisation in patients with non-cardiac chest pain: a longitudinal analysis of chest pain, anxiety and interoceptive fear. *Psychol Health*. 2013;28(8):849–861. <https://doi.org/10.1080/08870446.2012.762100>.
35. Shelby RA, Somers TJ, Keefe FJ, Silva SG, McKee DC, She L et al. Pain catastrophizing in patients with noncardiac chest pain: relationships with pain, anxiety, and disability. *Psychosom Med*. 2009;71(8):861–868. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181b49584>.
36. Flóvenz SÓ, Salkovskis P, Svansdóttir E, Karlsson HD, Andersen K, Sigurðsson JF. Non-Cardiac Chest Pain as a Persistent Physical Symptom: Psychological Distress and Workability. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2521. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032521>.
37. Албантова КА. Кардионевроз (аспекты психопатологии и динамики). *Психические расстройства в общей медицине*. 2010;(4):10–18. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=235885&ysclid=ltfmen-nvd7358244275>.
38. Troshina DV, Volel BA, Kopylov FYu. The optimal approach to the treatment of autonomic disorders in cardiology practice. *Consilium Medicum*. 2016;18(10):82–86. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.10.82-86.
39. Сыркин АЛ, Смелевич АБ, Сыркина ЕА, Волель БА, Ардзинба ИБ, Лысова ТА и др. Психосоматические синдромы у больных хронической ишемической болезнью сердца и их влияние на ее течение. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(5):395–401. <https://doi.org/10.17116/kardio201912051395>.
40. Syrkin AL, Smulevich AB, Syrkina EA, Volel BA, Ardzinba IB, Lysova TA et al. Psychosomatic syndromes in patients with chronic coronary artery disease and their impact on its course. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2019;12(5):395–401. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio201912051395>.
41. Lin Q, Bonkano O, Wu K, Liu Q, Ali Ibrahim T, Liu L. The Value of Chinese Version GAD-7 and PHQ-9 to Screen Anxiety and Depression in Chinese Outpatients with Atypical Chest Pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:423–431. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S305623>.
42. Smulevich AB, Volel BA, Troshina DV, Kopylov FYu. *Диагностика и терапия тревожных и соматоформных расстройств у больных кардиологического профиля*. 2018. 51 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/3859?view=1&name=Диагностика+и+терапия+TP+и+CFP+у+кардиобольных.+Клин.+реком.+12+09+18.pdf>.
43. Thesen T, Himle JA, Prippe AH, Sunde T, Walseth L, Thorup F et al. Patients with depression symptoms are more likely to experience improvements of internet-based cognitive behavioral therapy: a secondary analysis of effect modifiers in patients with non-cardiac chest pain in a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):751. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05238-1>.
44. Thesen T, Himle JA, Martinsen EW, Walseth L, Thorup F, Gallefos F et al. Effectiveness of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy With Telephone Support for Noncardiac Chest Pain: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2022;24(1):e33631. <https://doi.org/10.2196/33631>.
45. Tyrer P, Tyrer H, Cooper S, Barette B, Kings S, Lazarevic V et al. Cognitive behaviour therapy for non-cardiac pain in the chest (COPIC): a multicentre randomized controlled trial with economic evaluation. *BMC Psychol*. 2015;3:41. <https://doi.org/10.1186/s40359-015-0099-7>.
46. Mourad G, Eriksson-Liebom M, Karlström P, Johansson P. The Effect of Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy Versus Psychoeducation Only on Psychological Distress in Patients With Noncardiac Chest Pain: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2022;24(1):e31674. <https://doi.org/10.2196/31674>.
47. Keefe FJ, Shelby RA, Somers TJ, Varia I, Blazing M, Waters S et al. Effects of coping skills training and sertraline in patients with non-cardiac chest pain: a randomized controlled study. *Pain*. 2011;152(4):730–741. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.040>.
48. Nguyen TM, Eslick GD. Systematic review: the treatment of noncardiac chest pain with antidepressants. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(5):493–500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04978.x>.
49. Atluri DK, Chandar AK, Fass R, Falck-Ytter Y. Systematic review with meta-analysis: selective serotonin reuptake inhibitors for noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):167–176. <https://doi.org/10.1111/apt.13015>.
50. Bond A, Lader M. A comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(2):137–142. <https://doi.org/10.1007/BF00542458>.
51. Пасечников ВД, Глухова ТВ, Уманская ИЮ, Септа ИГ. Коррекция психосоматических расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2002;(3):95–103. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4435>.
52. Пасечников ВД, Глухова ТВ, Уманская ИЮ, Септа ИГ. Management of psychosomatic disorders as part of comprehensive therapy of arterial hypertension in perimenopausal women. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2002;(3):95–103. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4435>.
53. Дюкова ГМ, Саксонова ЕВ, Голубев ВЛ. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(9):44–48. Режим доступа: <https://stomatonevrolog.ru/image/catalog/articles/1.грандаксин%2009.pdf?ysclid=ltfmm9p6lu64520537>.
54. Diukova GM, Saksonova EV, Golubev VL. Grandaxin in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://stomatonevrolog.ru/image/catalog/articles/1.грандаксин%2009.pdf?ysclid=ltfmm9p6lu64520537>.
55. Толоконин АО, Петелин ДС, Анпилогова ЕМ, Волель БА. Оценка роли психотравм в развитии различных групп заболеваний: пилотное онлайн исследование. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023;33(4):31–38. <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2023.33.4.004>.
56. Tolokonin AO, Petelin DS, Anpilogova EM, Volel BA. The assessment of psychotrauma's role in the development of different kinds of diseases: a pilot online study. *Russian Society of Psychiatrists*. 2023;33(4):31–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2023.33.4.004>.
57. Troshina DV, Volel BA, Syrkina EA. Стресс-индуцированная фибрилляция предсердий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1):6–13. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190116>.
58. Troshina DV, Volel BA, Syrkina EA. Stress-induced atrial fibrillation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(1):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190116>.
59. Толоконин АО. Модели патогенеза психосоматических расстройств и концепция психосоматического сценария. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):61–66. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-61-66>.
60. Tolokonin AO. Models of pathogenesis of psychosomatic disorders and the concept of psychosomatic scenario. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-61-66>.
61. Волель БА, Петелин ДС, Ахупкин РВ, Малутина АА. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):78–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82>.
62. Volel BA, Petelin DS, Akhupkin RV, Malyutina AA. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):78–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.О. Толоконин, Б.А. Волель

Концепция и дизайн исследования – А.О. Толоконин, Б.А. Волель, Д.С. Петелин

Написание текста – Д.С. Петелин, П.С. Исаева

Сбор и обработка материала – П.С. Исаева

Обзор литературы – П.С. Исаева, А.Г. Смолеевский

Редактирование – П.С. Исаева, А.Г. Смолеевский

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.С. Петелин, Б.А. Волель

Contribution of authors:*Concept of the article* – Artem O. Tolokonin, Beatrice A. Volel*Study concept and design* – Artem O. Tolokonin, Beatrice A. Volel, Dmitry S. Petelin*Text development* – Dmitry S. Petelin, Polina S. Isaeva*Collection and processing of material* – Polina S. Isaeva*Literature review* – Polina S. Isaeva, Alexander G. Smoleevskiy*Editing* – Polina S. Isaeva, Alexander G. Smoleevskiy*Approval of the final version of the article* – Dmitry S. Petelin, Beatrice A. Volel**Информация об авторах:**

Петелин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и психосоматики 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; petelinhome1@yandex.ru

Исаева Полина Сергеевна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; coronoidea.1448@gmail.com

Толоконин Артем Олегович, к.м.н., руководитель, Клиника психосоматической медицины «Нео Вита»; 121609, Россия, Москва, ул. Крылатская, д. 45, корп. 1; tolokonin@yandex.ru

Смолевский Александр Георгиевич, студент, Институт 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; a.smoleevsky@gmail.com

Волель Беатриса Альбертовна, директор, Институт 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; ведущий научный сотрудник отдела по изучению пограничной психиатрии и психосоматической патологии, Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34; Beatrice.volel@gmail.com

Information about the authors:

Dmitry S. Petelin, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Psychiatry and Psychosomatic Pathology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; petelinhome1@yandex.ru

Polina S. Isaeva, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; coronoidea.1448@gmail.com

Artem O. Tolokonin, Cand. Sci. (Med.), Director, Clinic for Psychosomatic Diseases "Neo Vita"; 45, Bldg. 1, Krylatskaya St., Moscow, 121609, Russia; tolokonin@yandex.ru

Alexander G. Smoleevskiy, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; a.smoleevsky@gmail.com

Beatrice A. Volel, Director of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Research Associate of the Department of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders Research, Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Beatrice.volel@gmail.com

Фармакоинформационный, геронтоинформационный и хемореактомный анализ молекулы цитруллина малата, карнитина, сульбутиамина и мельдония для выявления молекулярных механизмов антиастенического действия

И.Ю. Торшин, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

О.А. Громова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

Резюме

Патофизиология астении весьма сложна и связана с хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, саркопенией, бактериальными и вирусными патогенами, микронутриентным дисбалансом питания, гипотиреозом и др. Астения может возникать при чрезмерных (для данного пациента) физических, психических или умственных нагрузках и нарушениях адаптации или носить ятрогенный характер (в частности, вследствие приема лекарств, способствующих усиленным потерям витаминов и микроэлементов), в т. ч. вследствие нежелательных взаимодействий лекарств. Сложный характер патофизиологии астении обуславливает необходимость применения дифференцированного подхода, направленного на устранение основной причины астении у данного пациента. В случае если астения связана, прежде всего, с нарушениями энергетического метаболизма, то патофизиологическим лечением является применение нутриентов, поддерживающих внутриклеточный синтез, таких как цитруллин, цитруллина малат, основными механизмами действия которых является поддержка цикла мочевины, усиление выведения ионов аммония, снижение концентрации лактата в крови. В работе представлены результаты сравнительного фармакоинформационного и хемореактомного анализа цитруллина, цитруллина малата (ЦМ), карнитина, сульбутиамина и мельдония. Профиль фармакологических эффектов цитруллина/ЦМ существенно отличался от профилей других молекул. Для цитруллина/ЦМ выявлены холинергические, антидепрессантные, липид-модифицирующие эффекты и предположено антиастеническое действие при использовании в терапии мышечной дистрофии Дюшенна и при нарушениях углеводного обмена. В отличие от других молекул ЦМ и карнитин не способствуют потерям витаминов и минералов. Ингибирование ЦМ рецептора серотонина 5HT_{3A} может улучшать вестибуляцию, т. к. блокаторы 5-HT₃-рецепторов, концентрирующихся в нейронах вестибулярного аппарата, улучшают тесты на равновесие, ходьбу в эксперименте у мышей. Показано положительное дозозависимое действие цитруллина и ЦМ на продолжительность жизни ряда модельных организмов. Хемореактомный анализ белков-рецепторов молекул указал на новые молекулярные механизмы антиастенического действия ЦМ: ингибирование рецепторов серотонина, сенсорного белка-рецептора кальция, рецепторов хемокинов, липополисахаридов (толл-рецепторов), ноцицептина, глутамата, орексина, пуринов и простаноидов, биосинтез NF-κB и ФНОα.

Ключевые слова: астения, фармакотерапия, гомеостаз микронутриентов, цитруллина малат, фармакоинформатика

Благодарности: работа выполнена с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН.

Для цитирования: Торшин ИЮ, Громова ОА. Фармакоинформационный, геронтоинформационный и хемореактомный анализ молекулы цитруллина малата, карнитина, сульбутиамина и мельдония для выявления молекулярных механизмов антиастенического действия. *Медицинский совет*. 2024;18(3):70–79. <https://doi.org/10.21518/ms2024-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacoinformational, gerontoinformational and chemoreactomic analysis of the molecule of citrulline malate, carnitine, sulbutiamine and meldonium to identify the molecular mechanisms of antiasthenic action

Ivan Yu. Torshin, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Olga A. Gromova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Abstract

The pathophysiology of asthenia is very complex and is associated with chronic kidney disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, sarcopenia, bacterial and viral pathogens, micronutrient nutritional imbalances, hypothyroidism, etc. Asthenia can occur with excessive (for a given patient) physical, mental or mental stress and adaptation disorders or be iatrogenic

in nature (in particular, due to taking medications that contribute to increased loss of vitamins and microelements), incl. due to unwanted drug interactions. The complex nature of the pathophysiology of asthenia necessitates the use of a differentiated approach aimed at eliminating the main cause of asthenia in a given patient. If asthenia is associated primarily with disorders of energy metabolism, then the pathophysiological treatment is the use of nutrients that support intracellular synthesis - such as citrulline, citrulline malate, the main mechanisms of action of which are supporting the urea cycle, increasing the excretion of ammonium ions, reducing the concentration lactate in the blood. The paper presents the results of a comparative pharmacoinformatic and chemoreactomic analysis of citrulline, citrulline malate (CM), carnitine, sulbutiamine and meldonium. The profile of pharmacological effects of citrulline/CM was significantly different from the profiles of other molecules. For citrulline/CM, cholinergic, antidepressant, and lipid-modifying effects have been identified and an antiasthenic effect has been suggested when used in the treatment of Duchenne muscular dystrophy and for disorders of carbohydrate metabolism. Unlike other molecules, CM and carnitine do not contribute to the loss of vitamins and minerals. Inhibition of the CM serotonin 5HT_{3A} receptor may improve vestibulation because blockers of 5-HT₃ receptors concentrated in neurons of the vestibular apparatus, improves tests of balance and walking in an experiment in mice. A positive dose-dependent effect of citrulline and CM on the lifespan of a number of model organisms has been shown. Chemoreactomic analysis of molecular receptor proteins indicated new molecular mechanisms of the antiasthenic action of CM: inhibition of serotonin receptors, calcium sensor protein receptors, chemokine receptors, lipopolysaccharides (toll receptors), nociceptin, glutamate, orexin, purines and prostanoids, biosynthesis of NF- κ B and TNF α .

Keywords: asthenia, pharmacotherapy, micronutrient homeostasis, citrulline malate, pharmacoinformatics

Acknowledgements. The work was carried out within the using the infrastructure of the Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences.

For citation: Torshin IYu, Gromova OA. Pharmacoinformational, gerontoinformational and chemoreactomic analysis of the molecule of citrulline malate, carnitine, sulbutiamine and meldonium to identify the molecular mechanisms of antiasthenic action. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):70–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-116>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Астения как общая слабость и/или недостаток сил – симптом, характерный для многих острых и хронических заболеваний. В современной биомедицинской литературе слова «астения/слабость» и «усталость» используются как синонимы, и оба относятся к субъективному ощущению, характеризующемуся чувством усталости, снижением физической и умственной работоспособности [1]. Симптоматика астении сопровождает хроническую болезнь почек, застойную сердечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, саркопению (в т. ч. при старении), инфекции (например, менингит, респираторно-вирусные заболевания, туберкулез), недостаточность/дисбаланс питания (дефицит витаминов группы В, железа, магния, калия и др.), гипотиреоз, диабет, депрессию и многие другие хронические заболевания. Кроме того, аутоиммунные заболевания мышц (в т. ч. миопатии) часто могут вызывать астению вследствие воспалительной дегенерации мышечной ткани [2]. Выраженность астении зависит от уровней и активности различных нейрорецепторов: ацетилхолиновых, бета-адренергических [3], ангиотензина II, витамина D [4] и др.

Донозологическая астения (утомление) часто возникает после чрезмерных физических, психических или умственных нагрузок, при неправильном чередовании работы и отдыха, систематическом недосыпании, адаптации к новым климатическим условиям. В отличие от органической, функциональная (реактивная) астения, составляющая 55% в общей выборке астений, характеризуется, прежде всего, принципиальной обратимостью, т. к. возникает вслед или в структуре ограниченных во времени или курабельных патологических состояний.

Основные проявления астении включают усталость, из-за которой возникают рассеянность, трудности

сосредоточения, отвлекаемость; расстройство сна: трудности засыпания, прерывистый сон и кошмары; вегетативные нарушения: сердцебиение, потливость, чувство нехватки воздуха, субфебрилитет, изменение чувствительности: свет воспринимается слишком ярким, раздражающим, а звук – слишком громким; пищеварительные расстройства: тошнота, снижение аппетита, неустойчивый стул, дискомфорт в животе; напряжение разных мышечных групп, особенно шеи и плечевого пояса; головная боль напряжения (ощущение давящей шапочки, повязки); психическая истощаемость: апатия, трудно довести дело до конца. Отдельно стоит упомянуть старческую астению, отличающуюся общим снижением всех видов активности. Обязательные признаки – постепенное снижение массы мышц, сокращение питания, уменьшение двигательной активности, внезапные падения, когнитивные нарушения. «Малыми» симптомами считают мышечный дискомфорт, лихорадку, болезненность лимфоузлов, артралгии, снижение памяти и депрессию.

Астения может являться побочным эффектом некоторых препаратов: антигипертензивных (пропранолол, метопролол, метилдопа, дилтиазем), антидепрессантных (агонист дофамина, леводопа, алпразолам), статинов, петлевых диуретиков [5]. Астения возникает при нежелательных взаимодействиях лекарств (например, опиатов с антихолинэргическими или с антигистаминными препаратами) или вследствие авитаминозов и аминеральных свойств лекарств (эстрогены приводят к потере магния и витаминов группы В, диуретики выводят калий, магний, кальций, натрий, эссенциальные микроэлементы и т. п.).

Учитывая столь сложный характер патофизиологии астении, связанной с нарушениями энергетического обмена, прежде всего в кардиомиоцитах, миоцитах скелетных мышц и в нейронах, эффективность антиастенической терапии существенно зависит от качества лечения

основной причины астении. Нарушения энергетического обмена при астении формируют порочный круг нарушений. С одной стороны, в клетках замедляется и снижается синтез АТФ, а, с другой стороны, клетка перегружается токсичными продуктами, образующимися при гипоксии, нарушении цикла трикарбоновых кислот, при повышении концентрации продуктов гликирования. Например, астения, возникшая в результате бактериальной инфекции, должна исчезнуть после проведения успешной антибиотикотерапии. В случае астении, вызванной микронутриентными дефицитами, решением проблемы являются адекватные дозы соответствующих витаминов и микроэлементов [6].

Каждый случай астении индивидуален и может быть обусловлен совершенно разнородными причинами. Поэтому рекомендации по лечению астении носят весьма общий характер и, как правило, акцентируют внимание на лечении основного заболевания, продлении ремиссий хронических состояний, эффективной эрадикации инфекций. Общие мероприятия при снижении жизненного тонуса включают чаще всего облегченный режим труда и отдыха, усиленную физическую нагрузку, доброжелательную психологическую обстановку. Полезно питание, обогащенное триптофаном (сыр, бананы, индейка), витаминами группы В (куриные яйца, печень), сырыми овощами и фруктами.

Специфические препараты при астении, недостатке сна и снижении настроения назначает, как правило, невролог, причем назначение и прогноз использования препарата также напрямую зависит от патофизиологии основного заболевания, на фоне которого наблюдается астения. Традиционно в лечении астенического синдрома продолжают использоваться препараты, улучшающие мозговой метаболизм (ноотропы): пирацетам, энцефабол, аминокислотная кислота, холина альфосцерат, инстенон, цитрогептадин; препараты липоевой кислоты, глицин, кортексин, препараты на основе стандартизированных экстрактов гинкго билоба [6, 7]. Однако ноотропы – это не патогенетическая терапия. Альтернативой психостимуляторам является использование в терапии астенических состояний препаратов нейрометаболического действия, включая препараты, оказывающие антистрессовый и адаптогенный эффекты, улучшающие энергетические процессы, оказывающие антиоксидантное действие.

Перспективным направлением антиастенической терапии является использование специальных препаратов, улучшающих или стимулирующих метаболизм, процессы энергообразования, выведение продуктов распада белка. Известно, что вследствие перегрузки диеты белковой пищей в организме повышаются концентрации азотистых продуктов деградации белков, что вызывает эндотелиальное воспаление, хроническую эндотоксикацию организма и, как следствие, астению. Для лечения эндотоксикационной астении применяется ионная соль аминокислоты L-цитруллина – цитруллина малат (ЦМ).

К препаратам с нейрометаболическим действием можно отнести Стимол (цитруллина малат), сульбутиамин, Милдронат и элькарнитин. Фармакологическое действие ЦМ – антиастеническое, нормализующее обменные процессы, общетонизирующее, способствует детоксикации печени. Цитруллин – аминокислота, участвующая

в протекающем в печени цикле нейтрализации аммиака, образующегося в результате распада азотсодержащих соединений. В печени из аммиака образуется мочевины. Цитруллин встраивается в цикл мочевины, повышает выведение ионов аммония. Малат вовлекается в цикл Кребса и глюконеогенез, снижает концентрацию лактата в крови, способствует нормализации обмена веществ, активирует неспецифические защитные факторы организма.

Антиастеническое действие сульбутиамина связано со стимуляцией метаболизма в ЦНС. Данное синтетическое соединение близко по строению к витамину В1 (тиамин – открытый тиазольный цикл, дополнительная дисульфидная связь), накапливается в клетках ретикулярной формации, гиппокампе и зубчатой извилине, клетках Пуркинье и клубочках зернистого слоя коры мозжечка (по данным иммунофлуоресцентного гистологического исследования). Как димер двух модифицированных молекул тиамин, сульбутиамин является липофильным веществом, которое проникает через гематоэнцефалический барьер лучше, чем тиамин, и увеличивает уровни тиамин и его эфира тиамин-фосфата в головном мозге.

Милдронат (мельдоний) структурно схож с гамма-бутиробетаином, ингибирует бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина увеличивается синтез гамма-бутиробетаина, обладающего вазодилатирующими свойствами. Этот механизм действия определяет фармакологические эффекты мельдония – повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активацию тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие.

Фармакологическое действие элькарнитина (левокарнитин) – анаболическое, антигипоксическое, антиреоеидное, стимулирующее жировой обмен и регенерацию тканей. Одно время левокарнитин даже относился к группе витаминов В (т. н. Вt, «витамин роста»), т. к. является кофактором ферментов метаболических процессов (биосинтез кофермента А, КоА). Левокарнитин оказывает анаболическое действие, снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводов молекул. Способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) с образованием ацетил-КоА (необходим для обеспечения активности пируваткарбоксилазы в процессе глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования АТФ). Оказывает жиromобилизирующее действие, обусловленное наличием трех лабильных метильных групп. Конкурентно вытесняя глюкозу, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом (в отличие

от аэробного гликолиза), поэтому эффективен при гипоксии и астении. Повышает порог резистентности к физической нагрузке, приводит к ликвидации посленагрузочного ацидоза и, как следствие, восстановлению работоспособности после длительных истощающих физических нагрузок. Увеличивает запасы гликогена в печени и мышцах, способствует более экономному его использованию.

Несмотря на то что все сравниваемые действующие фармацевтические вещества – ЦМ, сульбутиамин, Милдронат, элькарнитин в своем фармакологическом действии главным образом проявляют противоастенические эффекты, механизмы действия этих молекул различны. Повторим, что основным механизмом действия цитруллина при астении является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации аммиачных эндотоксинов. Биосинтез аргинина из цитруллина является важным механизмом осуществления антиатерогенного и вазодилаторного эффектов цитруллина. Эффективность ЦМ была показана в рандомизированных клинических исследованиях [8–11].

Воздействие ЦМ на организм не ограничивается перечисленными эффектами. Хемореактомный анализ указал на *антидепрессивные, анксиолитические, противовоспалительные, антикоагулянтные, антивазопрессорные, гипогликемические, антигиперхолестеринемические и антибактериальные* свойства ЦМ. Эти потенциальные эффекты цитруллина малата способствуют более интенсивному восстановлению после интенсивных физических нагрузок и восстановлению пациентов после астении [12].

ХЕМОРЕАКТОМНЫЙ, ФАРМАКОИНФОРМАЦИОННЫЙ И ГЕРОНТОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛ ЦИТРУЛЛИНА МАЛАТА

Закономерным системно-биологическим продолжением хемореактомного анализа являются фармакоинформационный и геронтоинформационный анализ молекулы цитруллина малата, которые позволяют перейти от рассмотрения эффектов цитруллина на уровне реактома (т. е. совокупности всех химических реакций, которые запрограммированы в геноме клеток пациента) к эффектам на уровне организма. В настоящем исследовании технологии хемореактомного и фармакоинформационного анализа были использованы для выяснения дополнительных механизмов антиастенического действия цитруллина, цитруллина малата и молекул других средств, которые могут быть использованы при астении (карнитин, сульбутиамин, Милдронат).

Хемореактомный, фармакоинформационный и геронтоинформационный анализы свойств молекул основаны на хемореактомной методологии – новейшем направлении приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого действующего начала «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные) [13].

Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемореактомной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе информации типа «big data», представленной в базах данных UMLS, PubMed, PubChem, Pharmgkb, и осуществляется с многоуровневым контролем качества обучения в рамках дизайна «скользящий контроль».

Хемореактомная методология основана на новейших технологиях типа «искусственный интеллект», разработанных в рамках комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков [14–16]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаковых описаний объектов. Вводится функция расстояния d_x , отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами. Расстояние d_x является фундаментальной основой для осуществления хемореактомной методологии [12].

Хемореактомный, фармакоинформационный и геронтоинформационный анализы свойств молекул проводят посредством единого подхода. На первом этапе, используя способ вычисления расстояния d_x , устанавливается список наиболее близких к исследуемой молекуле химических структур. На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводится оценка биологических активностей. В частности, осуществляется моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека. Для каждого из фармакологических свойств молекулы, для которых необходимо рассчитать соответствующую константу (константа связывания, константа ингибирования, вероятность связывания белка и др.), из баз данных выбираются все схожие молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем строится эмпирическая функция распределения (э.ф.р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих э.ф.р.

Хемореактомный, фармакоинформационный и геронтоинформационный анализы свойств молекул отличаются в выборе баз данных, которые используются для построения системы искусственного интеллекта. Так, при проведении *хемореактомного анализа* используется информация, извлеченная из баз данных PubChem [17, с. 217–241], HMDB и STRING [18]. При проведении *фармакоинформационного анализа* используется информация из международной классификации АТХ и объединенная выборка данных, собранная из баз данных TTD (Therapeutic target database¹), SuperTarget², MATADOR (Manually Annotated Targets and Drugs Online Resource³) и PDTD (Potential Drug Target

¹ <http://bidd.nus.edu.sg/group/ttd/ttd.asp>.

² http://bioinf-apache.charite.de/supertarget_v2.

³ <http://matador.embl.de>.

Database⁴). Результатами фармакоинформационного анализа являются оценки вероятностей отнесения исследуемой молекулы к тому или иному классу препаратов по АТХ, оценки вероятностей для различных показаний и оценки частот встречаемости возможных побочных эффектов.

Геронтоинформационный анализ основан на данных о геропротективном действии отдельных веществ, представленных в базе данных PubChem [17, с. 217–241], а также данных литературы по геропротекции в базе данных PubMed, собранных посредством системы искусственного интеллекта для компьютеризованного анализа текстов. В результате сбора этой информации нами была разработана база данных GRPROT, включающая информацию по 620 веществам, для которых были экспериментально измерены геропротекторные свойства. В результате проведения геронтоинформационного анализа получают оценки увеличения средней и максимальной продолжительности жизни для модельных организмов (*C. elegans*, *Drosophila Melanogaster*, *Mus Musculus*, *Rattus Norvegicus*), ассоциированные с применением цитруллина малата.

Фармакоинформационный анализ (профилирование) молекул позволяет, во-первых, получить спектр вероятных показаний для назначения цитруллина с количественной оценкой каждого из показаний. Во-вторых, фармакоинформационный анализ позволяет прогнозировать возможные классы лекарств по АТХ, к которым потенциально может быть отнесен цитруллин/ЦМ.

В рамках фармакоинформационного профилирования исследуемых молекул (цитруллин/ЦМ, карнитин, сульбутиамин, Милдронат) достоверные различия были найдены для 142 классов активности. Полученные оценки эффектов существенно не отличались для цитруллина и ЦМ (не более 10%), поэтому в дальнейшем изложении данные приводятся для цитруллина/ЦМ. Проценты схожести фармакологического действия (при сравнении по 142 классам) заметно отличались между молекулы (рис. 1).

Детальный анализ фармакоинформационных профилей веществ позволил уточнить описанные различия между свойствами молекул. Для цитруллина/ЦМ и карнитина фармакоинформационный анализ указал на холинергические, антидепрессантные, липид-модифицирующие эффекты (рис. 1) и с возможным назначением для снижения симптоматики астении при ишемическом инсульте (ИИ), ишемической болезни сердца (ИБС), вирусных инфекциях.

ФАРМАКОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ АНТИВИТАМИННЫХ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛ

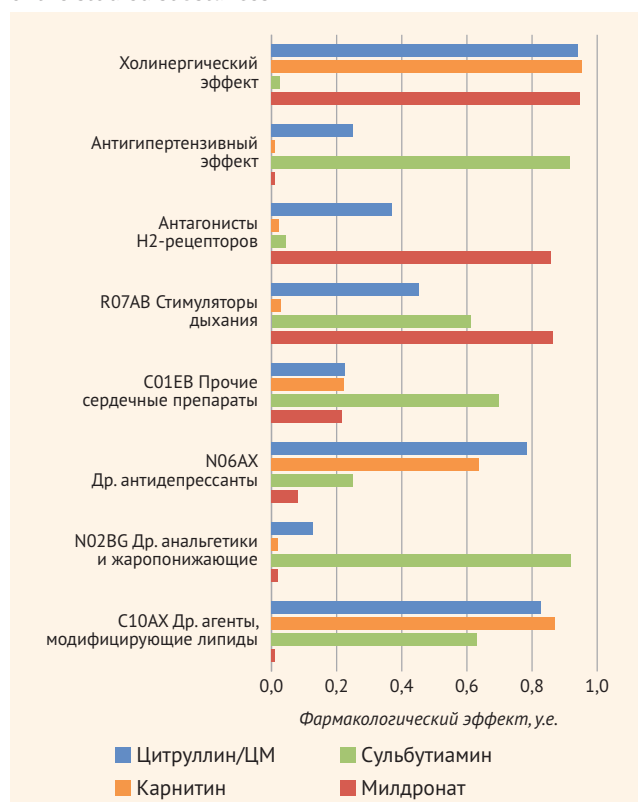
Как было указано выше, многие лекарства приводят к формированию фармакозависимой астении, в т. ч. вследствие интенсивных потерь тех или иных витаминов и микроэлементов (антивитаминный и антиминеральный эффекты). Фармакоинформационные профили исследуемых молекул указали на ряд различий этих молекул в воздействии на обмен витаминов и минералов (рис. 2). Изученные антиминеральные эффекты включили снижение концентраций в крови лития, кальция, магния, калия, железа

и цинка, антивитаминные эффекты – снижение уровней витаминов В1, В2, В6, Н, В9, В12, С, D, Е в крови. Анализ фармакоинформационных профилей показал, что изученные молекулы практически не проявляли антиминеральных эффектов за исключением сульбутиамина (истощение магния, железодефицитная анемия) и Милдроната (железодефицитная анемия). Наиболее выраженным «антимикронутриентным» действием характеризовался сульбутиамин, который может стимулировать выведение магния, железа, биотина, фолатов, витаминов D, Е (рис. 2А). Милдронат может стимулировать выведение железа, витаминов В2, В6 и биотина. Цитруллин/ЦМ отличался наиболее безопасным профилем антивитаминного действия: суммарный балл по всем витаминам и минералам составил всего 0,5 (рис. 2В), что соответствует в среднем увеличению риска выведения того или иного микронутриента всего на 2,5%. Таким образом, цитруллин/ЦМ не проявляет антивитаминные и антиминеральные эффекты, что весьма важно для терапии астении, обусловленной микронутриентными дефицитами.

Фармакоинформационный анализ также позволил оценить воздействие исследованных молекул на продолжительность жизни модельных организмов, изучаемых в исследованиях по биологическим процессам старения (геронтоинформационный анализ): *C. elegans*, *Drosophila Melanogaster*, *Mus Musculus*. Термин «геропротекция» подразумевает увеличение продолжительности и качества жизни. Препараты с геропротекторными свойствами способствуют замедлению темпов старения, отдалению возникновения

● **Рисунок 1.** Различия в фармакоинформационных профилях исследованных веществ

● **Figure 1.** Differences in pharmacoinformational profiles of the studied substances



⁴ <http://www.dddc.ac.cn/pdtd>.

патологий, обычно ассоциируемых с пожилым возрастом человека, поэтому для геропротекции важны не только адекватность диеты и двигательной активности, но и рациональный выбор фармакологических препаратов, которые позволяют и сохранить здоровье, и продлить жизнь.

Очевидно, что только в случае цитруллина/ЦМ геропротекторные эффекты, способствующие удлинению средней продолжительности жизни модельных организмов, дозозависимо возрастают при переходе от микромолярных к миллимолярным концентрациям для всех организмов (рис. 3). Такая дозозависимость позволяет утверждать наличие у цитруллина/ЦМ геропротекторных свойств. В случае других молекул дозозависимые эффекты были выявлены не для всех организмов. Например, у сульбутиамина наблюдается дозозависимое возрастание средней продолжительности жизни *C. elegans*, тогда как для *Drosophila Melanogaster* и *Mus Musculus* наблюдается, наоборот, дозозависимое падение длительности жизни.

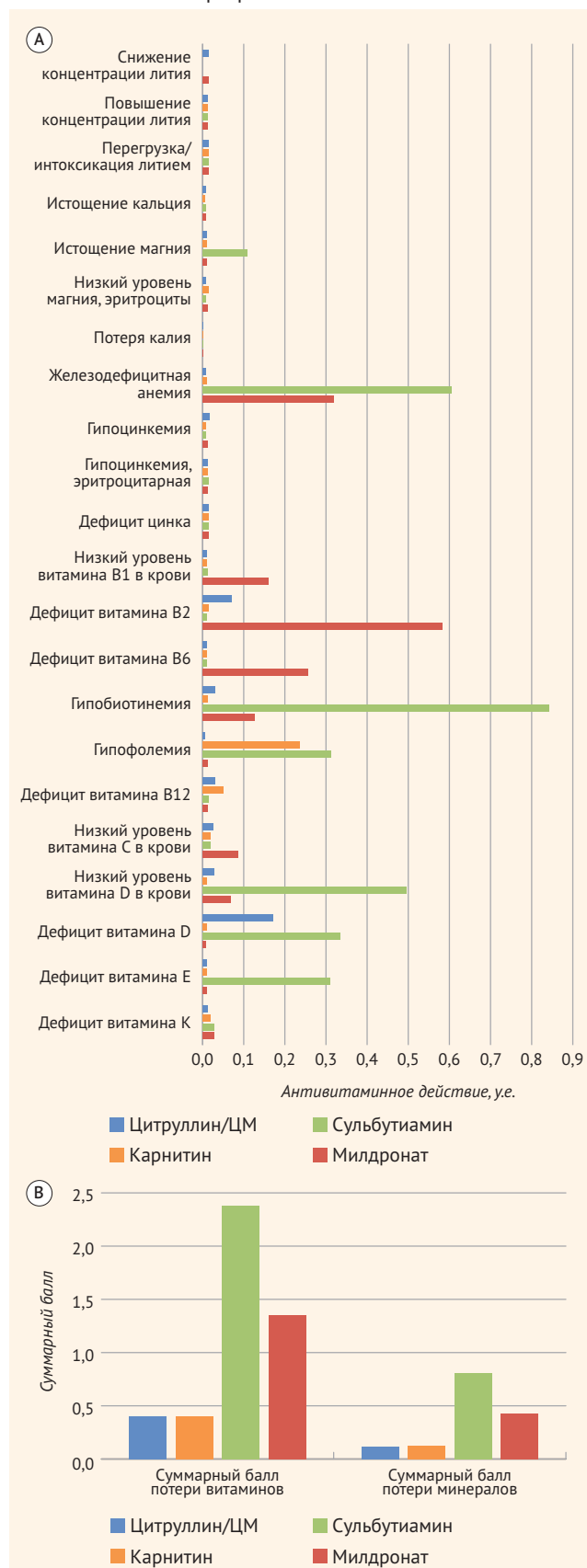
ХЕМОРЕАКТОМНЫЙ АНАЛИЗ БЕЛКОВ-РЕЦЕПТОРОВ МОЛЕКУЛ

Проведенный в настоящей работе хемореактомный анализ таргетных белков в протеоме человека указал на несколько дополнительных молекулярных механизмов антиастенического действия цитруллина/ЦМ, которые ранее не были описаны: ингибирование рецепторов серотонина, сенсорного белка-рецептора кальция, рецепторов хемокинов, ноцицептина, глутамата, орексина, пуринов, простаноидов и толл-рецепторов (рис. 4).

Нарушение обмена серотонина серьезно осложняет лечение пациентов с астенией. Есть исследования, в которых выявлена связь между промотором HTR2A (ген, кодирующий серотониновый рецептор 5HT2A) и медицинскими последствиями нарушений серотонинового обмена у младенцев, повышающими риск развития нейropsychических последствий, включая биполярное расстройство, синдром хронической усталости и суицидальное настроение у детей, подростков и у взрослых [19].

Проведенный ранее хемореактомный анализ показал, что ЦМ может ингибировать белок-транспортер серотонина [12]. Настоящее исследование показало, что ЦМ может ингибировать также некоторые разновидности рецепторов серотонина (диапазон значений констант ингибирования $IC_{50} = 157-1095$ нМ, рис. 4). Ингибирование ЦМ рецептора серотонина подтипов 5HT2A, 5HT2B, 5HT3A может позитивно влиять на серотониновый обмен. Ингибирование ЦМ рецепторов 5HT3A может вносить свой вклад в борьбу с астенией. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании антагонист 5HT3 рецепторов (ондансетрон, 8 мг/сут, 1 мес.) уменьшал утомляемость у пациентов с хроническим гепатитом С ($n = 36$). Усталость измерялась с использованием проверенной анкеты для самоотчета (шкала влияния усталости и опросник депрессии Бека). В день «0» показатель утомляемости составил 85 ± 28 в группе ондансетрона и 98 ± 27 – в группе плацебо. Прием антагониста рецептора 5-HT3 значительно снизил показатель утомляемости

● **Рисунок 2.** Фармакоинформационные оценки антивитаминовых и антимиеральных свойств исследованных молекул
● **Figure 2.** Pharmacoinformatic assessments of the antivitamin and antiminerale properties of the studied molecules



● **Рисунок 3.** Результаты геронтоинформационного анализа молекул для различных модельных организмов. Оценки увеличения средней продолжительности жизни

● **Figure 3.** Results of gerontoinformational analysis of molecules for various model organisms. Estimates of increase in life expectancy



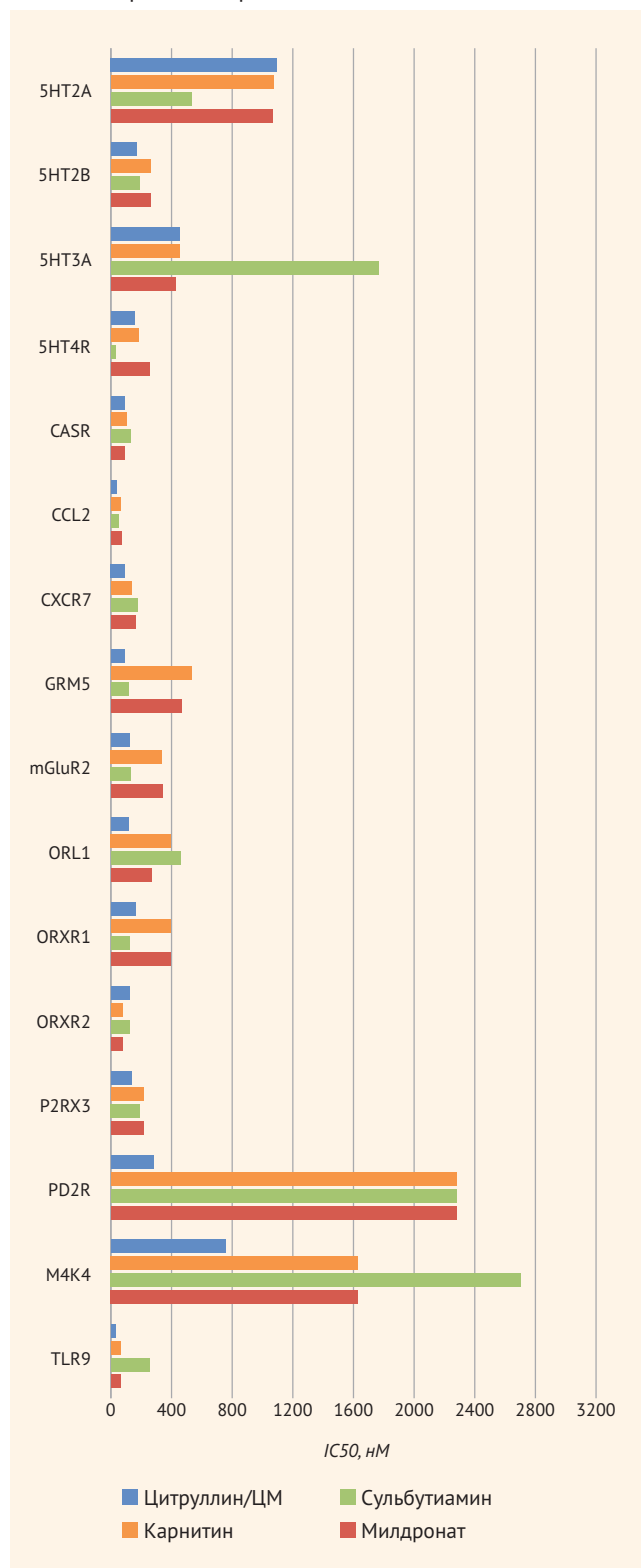
с улучшением более чем на 30% уже на 15-й день (57 ± 39 , $p < 0,01$), и эффекты наблюдались в течение как минимум одного месяца (день 60: показатель 60 ± 37 , $p < 0,01$), тогда как плацебо не имело такого эффекта [20]. Ингибирующее воздействие ЦМ на рецепторы подтипа 5HT3A может также улучшать вестибуляцию, т. к. блокаторы серотониновых 5-HT3-рецепторов, концентрирующихся в нейронах вестибулярного аппарата, улучшают тесты на равновесие, ходьбу в эксперименте у мышей [21].

Цитруллин/ЦМ может ингибировать *сенсорный белок кальция* (CASR, $IC_{50} = 87$ нМ). Ингибирование этого рецептора может иметь антиастенический эффект. Известно, что прием аминогликозидных антибиотиков может спровоцировать внезапные и глубокие приступы слабости, особенно на фоне миастении. Пресинаптический кальций-чувствительный рецептор CASR способствует индуцированной аминогликозидами астении (из-за его роли в модуляции синаптической передачи и его чувствительности к аминогликозидам). Астения, вызванная аминогликозидами, обусловлена усиленной активацией CASR и последующим снижением терминальной возбудимости нейронов [22], поэтому ингибирование CASR соответствует преодолению астении.

Цитруллин и цитруллина малат могут ингибировать *рецепторы глутамата* ($IC_{50} = 90-110$ нМ). Известно, что астения связана с повреждением нейронов головного мозга

● **Рисунок 4.** Хемореактомные оценки констант взаимодействия цитруллина и других исследованных молекул с различными рецепторами человека. Ингибирование рецепторов

● **Figure 4.** Chemoreactomic estimates of the interaction constants of citrulline and other studied molecules with various human receptors. Receptor inhibition



Примечание: 5HT2A, 5HT2B, 5HT3A, 5HT4R – серотониновые рецепторы 2A, 2B, 3A, 4R; CASR – сенсорный рецептор кальция; CCL2 – рецептор хемокина CCL2; CXCR7 – рецептор хемокинов CXCR7; GRM5, mGluR2 – глутаматные рецепторы; ORL1 – рецептор ноцицептина; ORXR1, ORXR2 – рецепторы орексина; P2RX3 – пуринорецептор 2X3; PD2R – рецептор простаноидов DP1; M4K4 – MAP4K4-киназа; TLR9 – толл-рецептор.

вследствие активации рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) эндогенными агонистами. Антагонисты рецепторов NMDA уменьшают усталость и повреждение нейронов головного мозга на модели физической и умственной астении (крысы содержали в клетке, наполненной водой), поэтому ингибирование цитруллином гиперактивации NMDA-рецепторов снижает эксайтотоксичность и способствует сохранению популяции нейронов головного мозга [23].

Цитруллина малат может ингибировать *рецептор ноцицептина ORL1* ($IC_{50} = 114$ нМ). Ингибирование этого рецептора оказывает обезболивающее и антиастеническое действие, предотвращая негативные изменения метаболизма скелетной мускулатуры, что было установлено в модели астенической фибромиалгии у мышей пептидным антагонистом UFP-101 [24].

Нейропептид орексин осуществляет сложное нейромодуляторное действие, увеличивая, с одной стороны, уровни экспрессии нейротрофина-3 [25] и, с другой стороны, стимулируя развитие астенических состояний. Цитруллин/ЦМ, ингибируя оба *рецептора орексина* ORXR1/2 (IC_{50} 122-164 нМ), может проявлять антиастеническое действие. В клиническом исследовании выявлено улучшение показателей утомляемости и сна при использовании антагониста рецепторов орексина 1/2 у взрослых с бессонницей [26].

Цитруллин/ЦМ может ингибировать *пуринорецептор P2RX3* ($IC_{50} = 135$ нМ). Пуринергический рецептор P2X необходим для сигнализации усталости и боли [27]. Цитруллин/ЦМ также может ингибировать *рецептор провоспалительных простаноидов* ($IC_{50} = 279$ нМ), эффект которого не был отмечен у всех остальных исследованных молекул ($IC_{50} > 2000$ нМ).

ХЕМОРЕАКТОМНЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛ И ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Хроническое неспецифическое воспаление может вносить определенный вклад в патофизиологию астении. Например, повышенное высвобождение ИЛ-1 в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с синдромом хронической усталости согласуется с гипотезой о том, что астения связана с хронической активацией т. н. вялотекущего системного воспаления [28]. Блокада рецепторов ИЛ-1 обеспечила снижение утомляемости, уровней маркеров воспаления и регресс абдоминального фиброза у пациента с болезнью Эрдгейма – Честера (мультисистемное врожденное заболевание, характеризующееся чрезмерным производством и накоплением гиалиноцитов во многих тканях и органах) [29].

Проведенный ранее хемореактомный анализ указал на противовоспалительные свойства ЦМ: ингибирование простагландин-G/H-синтазы-2, 5-липоксигеназы, биосинтеза провоспалительных простагландинов, активации транскрипции провоспалительного NF- κ B и биосинтеза ФНО [12]. В настоящем исследовании показано, что цитруллин/ЦМ может ингибировать провоспалительный хемокиновый рецептор CCR2. Воспалительные моноциты способствуют прогрессированию мышечной дистрофии Дюшенна,

и на них можно воздействовать терапевтически с помощью ингибирования хемокинового рецептора CCR2 [30]. Данный механизм является возможным «молекулярным» объяснением потенциальной эффективности ЦМ при дистрофии Дюшенна, полученной в результате проведения фармакоинформационного анализа (рис. 1). Настоящий анализ также позволяет утверждать возможность существования антиглутаминергических свойств ЦМ (ингибирование глутаматных рецепторов mGluR2/5, $IC_{50} = 90-122$ нМ).

Синдром хронической усталости/миалгический энцефаломиелит затрагивает толл-рецепторы TLR2/4/9, которые запускают воспалительный сигнальный каскад, ведущий к нейровоспалению и нейродегенерации [31]. В частности, толл-рецептор-4 опосредует развитие утомления на мышечной модели карциномы легких Льюиса независимо от активации макрофагов и микроглии [32]. Цитруллин малат может являться достаточно эффективным ингибитором толл-рецептора-9 ($IC_{50} = 29$ нМ). Протеинкиназа MAP4K4 является одним из сигнальных белков, участвующих в передаче сигнала от толл-рецепторов. Цитруллин/ЦМ может являться слабым ингибитором MAP4K4 (IC_{50} 755 нМ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Астенические состояния характеризуются весьма сложной патофизиологией, включающей накопление эндогенных токсинов, нейрогенные и ятрогенные эффекты, саркопению, дефициты микронутриентов. Перспективным направлением антиастенической терапии является использование цитруллина малата. Терапевтические стратегии должны соответствовать этой сложной патофизиологии. Помимо основных механизмов (встраивается в цикл мочевины, повышает выведение ионов аммония и снижает концентрацию лактата в крови), что обеспечивает антиастеническое действие, цитруллин/ЦМ обладает дополнительными свойствами: противовоспалительным, антиатерогенным, вазодилаторным, антидепрессивным, антикоагулянтным, антивазопрессорным, гипогликемическим. В настоящей работе изучались препараты с разными точками приложения в лечении астении: ЦМ, L-карнитин, сульбутиамин и Милдронат. В частности, для цитруллина малата и карнитина указаны холинергические, антидепрессантные, липид-модифицирующие эффекты. В отличие от Милдроната и сульбутиамина, ЦМ не вызывает потери организмом витаминов и минералов.

Фармакоинформационный анализ также показал положительное действие ЦМ на темпы старения ряда модельных организмов (геронтоинформационный анализ). Хемореактомный анализ белков-рецепторов молекул указал на несколько дополнительных молекулярных механизмов антиастенического действия ЦМ, которые ранее не были описаны: ингибирование рецепторов серотонина, сенсорного белка-рецептора кальция, рецепторов хемокинов, ноцицептина, глутамата, орексина, пуринов, простаноидов и толл-рецепторов. Противовоспалительное действие ЦМ, реализуемое через рецепторы провоспалительных простаноидов, хемокинов, липополисахаридов

(толл-рецепторы), биосинтез NF-κB, ФНОα, вносит важный вклад в антиастеническое действие этой молекулы.

Таким образом, благодаря патогенетическому механизму действия и дополнительным свойствам, лекарственное средство Цитруллина малат является не только оптимальным препаратом для лечения функциональной астении при астеническом синдроме, переутомлении,

повышенной усталости, в период выздоровления после перенесенных заболеваний, а также может назначаться пациентам с симптомами астении на фоне сахарного диабета, ИБС, ИИ, ХИМ, вирусных инфекций.



Поступила / Received 21.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024

Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2004. Vol 1, 1070 p.
- Layzer RB. Asthenia and the chronic fatigue syndrome. *Muscle Nerve*. 1998;21(12):1609–1611. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199812\)21:12<1609::aid-mus1>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199812)21:12<1609::aid-mus1>3.0.co;2-k).
- Euteneuer F, Ziegler MG, Mills PJ, Rief W, Dimsdale JE. In vivo β-adrenergic receptor responsiveness: ethnic differences in the relationship with symptoms of depression and fatigue. *Int J Behav Med*. 2014;21(5):843–850. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9359-1>.
- Fogarty MJ, Losbanos LL, Craig TA, Reynolds CJ, Brown AD, Kumar R, Sieck GC. Muscle-specific deletion of the vitamin D receptor in mice is associated with diaphragm muscle weakness. *J Appl Physiol* (1985). 2021;131(1):95–106. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00194.2021>.
- Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1180–1182. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2171>.
- Громова ОА, Торшин ИЮ. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 832 с.
- Громова ОА, Захарова ИН, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Лиманова ОА. О патофизиологической терапии астении у детей препаратами цитруллина малата. *Медицинский совет*. 2017;(19):142–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-142-148>.
- Громова ОА, Захарова ИН, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Лиманова ОА. About pathophysiological therapy of asthenia in children by citrulline malate drugs. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(19):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-142-148>.
- Jensen A, Glenn J, Stone M, Gray M. Effect Of Acute Citrulline-malate Supplementation On Muscular Power. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(5S):252. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000485759.38927.5f>.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, Stone MS, Vincenzo JL. Acute Citrulline-Malate Supplementation Increases Strength and Endurance During Isokinetic Exercise in Masters-Aged Female Tennis Players. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(5S):251. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000485757.31118.50>.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, Stone MS, Vincenzo JL. Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female, masters athletes tennis players. *Eur J Sport Sci*. 2016;16(8):1095–1103. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1158321>.
- Cunniffe B, Papageorgiou M, O'Brien B, Davies NA, Grimble GK, Cardinale M. Acute Citrulline-Malate Supplementation and High-Intensity Cycling Performance. *J Strength Cond Res*. 2016;30(9):2638–2647. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001338>.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН, Рудаков КВ. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):30–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN, Rudakov KV. Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.
- Torshin IYu. *Physiology and Medicine: Bioinformatics in the Post-Genomic Era*. New York: Nova Biomedical Books; 2007. 302 p.
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Доклады Академии наук*. 2011;441(1):24–28. Rudakov KV, Torshin IYu. Selection of informative feature values on the basis of solvability criteria in the problem of protein secondary structure recognition. *Doklady Akademii Nauk*. 2011;441(1):24–28. (In Russ.)
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010;20:386–395. <https://doi.org/10.1134/S10546618100030156>.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1–2):75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1–2):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
- Bolton EE, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. Chapter 12 – PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: Wheeler RA, Spellmeyer DC (eds.). *Annual Reports in Computational Chemistry*. American Chemical Society, Washington, DC: Elsevier; 2008. Vol 4. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1).
- Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007;35:521–526. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.
- Paquette AG, Marsit CJ. The developmental basis of epigenetic regulation of HTR2A and psychiatric outcomes. *J Cell Biochem*. 2014;115(12):2065–2072. <https://doi.org/10.1002/jcb.24883>.
- Piche T, Vanbiervliet G, Cherikh F, Antoun Z, Huet PM, Gelsi E et al. Effect of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, on fatigue in chronic hepatitis C: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54(8):1169–1173. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.055251>.
- Takimoto Y, Ishida Y, Nakamura Y, Kamakura T, Yamada T, Kondo M et al. 5-HT(3) receptor expression in the mouse vestibular ganglion. *Brain Res*. 2014;1557:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.02.016>.
- Harnett MT, Chen W, Smith SM. Calcium-sensing receptor: a high-affinity presynaptic target for aminoglycoside-induced weakness. *Neuropharmacology*. 2009;57(5–6):502–505. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.031>.
- Morimoto Y, Zhang Q, Adachi K. Effects of memantine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, on fatigue and neuronal brain damage in a rat model of combined (physical and mental) fatigue. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(4):481–486. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.481>.
- Dagnino APA, da Silva RBM, Chagastelles PC, Pereira TCB, Venturin GT, Greggio S et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor modulates painful and fatigue symptoms in a mouse model of fibromyalgia. *Pain*. 2019;160(6):1383–1401. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001513>.
- Yamada N, Katsuura G, Tatsuno I, Kawahara S, Ebihara K, Saito Y, Nakao K. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett*. 2009;450(2):132–135. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.028>.
- Chepke C, Jain R, Rosenberg R, Moline M, Yardley J, Pinner K et al. Improvement in fatigue and sleep measures with the dual orexin receptor antagonist lemborexant in adults with insomnia disorder. *Postgrad Med*. 2022;134(3):316–325. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2049553>.
- Pollak KA, Swenson JD, Vanhaisma TA, Hughen RW, Jo D, White AT et al. Exogenously applied muscle metabolites synergistically evoke sensations of muscle fatigue and pain in human subjects. *Exp Physiol*. 2014;99(2):368–380. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.075812>.
- Cannon JG, Angel JB, Abad LW, Vannier E, Mileno MD, Fagioli L et al. Interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist, and soluble interleukin-1 receptor type II secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol*. 1997;17(3):253–261. <https://doi.org/10.1023/a:1027314713231>.
- Adam Z, Szturp P, Bučková P, Cervinková I, Koukalová R, Reháč Z et al. Interleukin-1 receptor blockade with anakinra provided cessation of fatigue, reduction in inflammation markers and regression of retroperitoneal fibrosis in a patient with Erdheim-Chester disease – case study and a review of literature. *Vnitr Lek*. 2012;58(4):313–318. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559807>.
- Mojumdar K, Liang F, Giordano C, Lemaire C, Danialou G, Okazaki T et al. Inflammatory monocytes promote progression of Duchenne muscular dystrophy and can be therapeutically targeted via CCR2. *EMBO Mol Med*. 2014;6(11):1476–1492. <https://doi.org/10.1525/emmm.201403967>.
- Gambuzza ME, Salmeri FM, Soraci L, Soraci G, Sofo V, Marino S, Bramanti P. The Role of Toll-Like Receptors in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: A New Promising Therapeutic Approach?. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(7):903–914. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150325235247>.
- Vichaya EG, Ford BG, Quave CB, Rishi MR, Grossberg AJ, Dantzer R. Toll-like receptor 4 mediates the development of fatigue in the murine Lewis Lung Carcinoma model independently of activation of macrophages and microglia. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;122:104874. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104874>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Концепция и дизайн исследования – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Написание текста – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Сбор и обработка материала – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Обзор литературы – О.А. Громова
 Анализ материала – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Статистическая обработка – И.Ю. Торшин
 Редактирование – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Study concept and design – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Text development – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Collection and processing of material – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Literature review – Olga A. Gromova
 Material analysis – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Statistical processing – Ivan Yu. Torshin
 Editing – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Approval of the final version of the article – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Информация об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; Scopus Author ID: 7003300274; Researcher ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Information about the authors:

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Physcal. and Mathem.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com

Ассоциация между мочеполовыми инфекциями матери и риском развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и расстройств аутистического спектра у детей по данным систематического обзора

П.С. Исаева¹, <https://orcid.org/0009-0004-4220-0315>, coronoidea.1448@gmail.com

М.Р. Муршудли¹, <https://orcid.org/0009-0006-2837-8154>, mmurshudli@mail.ru

А.В. Струкова², <https://orcid.org/0009-0009-6579-8299>, al.stk1984@gmail.com

Н.А. Забродин², <https://orcid.org/0009-0007-7453-0230>, zabrodin.2001@yandex.ru

Д.С. Петелин^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>, petelinhome1@yandex.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, стр. 1

Резюме

Введение. Расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью относятся к числу наиболее значимых и широко распространенных психических расстройств, манифестирующих в детском и подростковом возрасте. Их этиология и патогенез изучены недостаточно, и, скорее всего, к их формированию приводит комплекс факторов. В числе прочего накапливаются данные о роли различных вредностей и заболеваний матери, которые повышают риск формирования нейropsychических расстройств у потомства. В их числе – мочеполовые инфекции, вклад которых в развитие расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью до сих пор систематически не изучался.

Цель. Установить вклад материнских мочеполовых инфекций в формирование у детей расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Материалы и методы. Был проведен электронный поиск в базах данных Scopus и PubMed для получения соответствующей литературы до августа 2022 г. Стратегия поиска включала комбинацию ключевых слов и MESH-терминов: «урогенитальные инфекции», «аутизм», «расстройства аутистического спектра», «синдром дефицита внимания с гиперактивностью» и «материнские инфекции».

Результаты. В доступной литературе было идентифицировано 10 работ на данную тематику: 6 посвящены расстройствам аутистического спектра и 4 – синдрому дефицита внимания с гиперактивностью. Во всех включенных в анализ работах по синдрому дефицита внимания с гиперактивностью была выявлена ассоциация между мочеполовыми инфекциями и нейropsychическим расстройством. При расстройствах аутистического спектра полученные данные были более противоречивыми. Гетерогенность доступных сведений (разный дизайн, различные определения и подходы к диагностике мочеполовых инфекций) не позволила провести метаанализ.

Заключение. Мочеполовые инфекции играют патогенетическую роль в формировании синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, в то время как их влияние на развитие расстройств аутистического спектра представляется менее однозначным. Необходимо продолжить работу в этой области с более унифицированным дизайном для формирования практических рекомендаций по превенции нейropsychических расстройств.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, материнские инфекции, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, расстройства аутистического спектра

Для цитирования: Исаева ПС, Муршудли МР, Струкова АВ, Забродин НА, Петелин ДС. Ассоциация между мочеполовыми инфекциями матери и риском развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и расстройств аутистического спектра у детей по данным систематического обзора. *Медицинский совет.* 2024;18(3):80–87. <https://doi.org/10.21518/ms2024-151>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association between maternal genitourinary infections and the risk of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children according to a systematic review

Polina S. Isaeva¹, <https://orcid.org/0009-0004-4220-0315>, coronoidea.1448@gmail.com

Minara R. Murshudli¹, <https://orcid.org/0009-0006-2837-8154>, mmurshudli@mail.ru

Alina V. Strukova², <https://orcid.org/0009-0009-6579-8299>, al.stk1984@gmail.com

Nikita A. Zabrodin², <https://orcid.org/0009-0007-7453-0230>, zabrodin.2001@yandex.ru

Dmitry S. Petelin^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>, petelinhome1@yandex.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. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder are among the most significant and widespread mental disorders that manifest in childhood and adolescence. Their etiology and pathogenesis have not been studied enough and most likely a complex of factors leads to their formation. Among other things, data are accumulating on the role of various hazards and diseases of the mother, which increase the risk of neuropsychiatric disorders in offspring. These include genitourinary infections, whose contribution to the development of autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder has not yet been systematically studied.

Aim. To establish the contribution of maternal genitourinary infections to the formation of autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in children.

Materials and methods. An electronic search was conducted in the Scopus and Pubmed databases to obtain relevant literature by August 2022. The search strategy included a combination of keywords and MESH terms: urogenital infections, and autism, and autism spectrum disorders, and attention deficit hyperactivity disorder, and maternal infections.

Results. On this topic 10 papers have been identified in the available literature – 6 on autism spectrum disorders and 4 on attention deficit hyperactivity disorder. In all the papers on attention deficit hyperactivity disorder included in the analysis, an association between genitourinary infections and neuropsychiatric disorders was revealed. In the case of autism spectrum disorders, the data obtained were more contradictory. The heterogeneity of the available data (different designs, different deficits and approaches to the diagnosis of genitourinary infections) did not allow for a meta-analysis.

Conclusions. Genitourinary infections play a pathogenetic role in the formation of attention deficit hyperactivity disorder, while the effect of genitourinary infections on the development of autism spectrum disorders seems less unambiguous. It is necessary to continue work in this area with a more unified design to form practical recommendations for the prevention of neuropsychiatric disorders.

Keywords: urogenital infections, maternal infections, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders

For citation: Isaeva PS, Murshudli MR, Strukova AV, Zabrodin NA, Petelin DS. Association between maternal genitourinary infections and the risk of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children according to a systematic review. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(3):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-151>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Детская психиатрия занимает особое положение среди научных дисциплин, связанных с ментальным здоровьем, поскольку возникающие в детском возрасте расстройства часто либо приводят к ранней инвалидизации, либо персистируют во взрослом возрасте, значительно ухудшая качество жизни [1]. При этом своевременная диагностика, основанная на знании этиологических факторов нейropsychических заболеваний детского возраста, лучшее понимание патогенеза этих расстройств позволяют оптимизировать подходы к их предотвращению и лечению. Концепция минимального мозгового повреждения [2] объясняет развитие определенных психических расстройств пре- и перинатальным действием вредных факторов,

повреждающих определенные мозговые структуры. Среди таких расстройств чаще всего упоминаются умственная отсталость, расстройства аутистического спектра (РАС) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [3]. Патогенез умственной отсталости достаточно хорошо изучен и связан с генетическими причинами, поражением плода во внутриутробном периоде, значительной недоношенностью, родовыми травмами, поражениями головного мозга (травматическими, инфекционными) и психической депривацией [4–6]. Патогенез РАС и СДВГ в свою очередь изучен в гораздо меньшей степени и, скорее всего, является мультифакторным [7–9]. По доступным данным, наряду с прочим, вклад может вносить патологическое течение беременности: преэклампсия и эклампсия [10], сахарный диабет матери [11] и, наконец, инфекционные заболевания [12].

РАС – гетерогенная группа нарушений нейроразвития, включающих различные нозологические определения: синдром Аспергера, синдром Каннера, детский аутизм, атипичный аутизм, детское дезинтегративное расстройство, а также множество хромосомных и генетических синдромов, характеризующихся триадой нарушений социального взаимодействия, общения, стереотипного поведения [13–15]. В работе J. Zeidan et al. указано, что распространенность РАС составляет в среднем 1% [16]. Современные данные показывают, что 20% пациентов с тяжелыми формами аутизма имеют неблагоприятный прогноз, когнитивный дефицит и, соответственно, нуждаются в большем объеме помощи в зрелом возрасте¹.

СДВГ – психоневрологическое поведенческое расстройство, начинающееся в детском возрасте [17], проявляется такими симптомами, как трудности с концентрацией внимания, гиперактивность и плохо управляемая импульсивность [13]. По последним данным G. Polanczyk et al. по эпидемиологии СДВГ, его мировая распространенность составляет более 5% [18].

Предположительно, материнские заболевания во время беременности повышают риск развития минимальной мозговой дисфункции плода, а следовательно, становится более вероятным развитие психических и неврологических заболеваний, в числе которых – РАС и СДВГ [4, 19]. Однако истинная роль и удельный вес данных материнских патологий в структуре болезненности достоверно не установлены.

Отдельным этиологическим фактором среди материнских инфекций, вероятно, являются урогенитальные. Данный систематический обзор посвящен влиянию мочеполовых инфекционных заболеваний матери на риск развития СДВГ и РАС у потомства. Поскольку наличие влияния и его механизм до конца не изучены, актуальность работы состоит в поиске и анализе имеющихся данных об урогенитальной инфекции как предположительного этиологического фактора развития РАС и СДВГ у ребенка.

Цель систематического обзора – представить объективную и надежную сводку существующих исследований по теме связи между урогенитальными инфекционными заболеваниями у матери и развитием РАС/СДВГ у потомства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Регистрация протокола

Отчет об этом систематическом обзоре представлен в соответствии с рекомендациями, изложенными в заявлении о предпочтительных элементах отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [20]. Обзор был зарегистрирован в PROSPERO Национального института исследований в области здравоохранения [21].

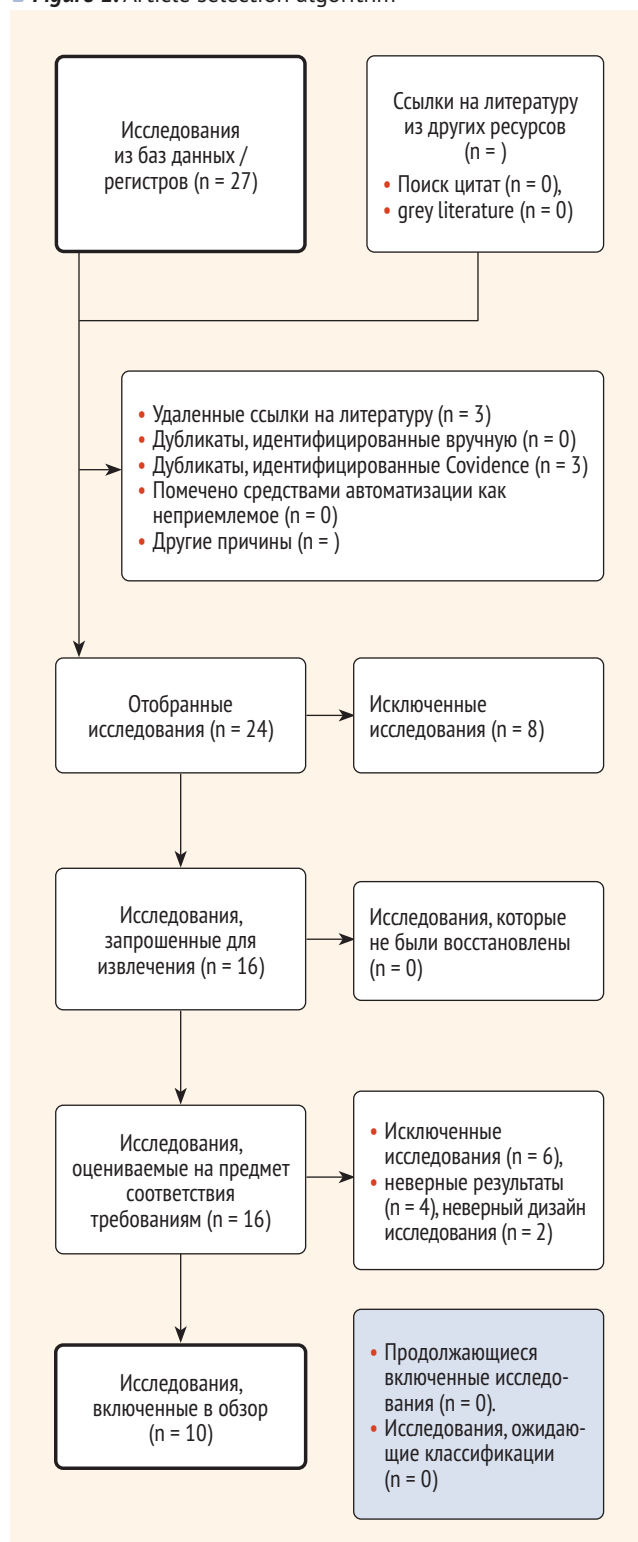
Стратегии поиска литературы

Был проведен обширный электронный поиск в базах данных Scopus и PubMed для получения соответствующей литературы до августа 2022 г. Стратегия поиска включала

комбинацию ключевых слов и MESH-терминов: «урогенитальные инфекции», «аутизм», «РАС», «СДВГ» и «материнские инфекции». Во всех отобранных для скрининга исследованиях проводился анализ списков литературы для поиска дополнительных исследований. Итоговые данные по скринированным и отобранным статьям представлены на рисунке.

● **Рисунок 1.** Алгоритм отбора статей

● **Figure 1.** Article selection algorithm



¹ Комплексные и согласованные усилия по ведению расстройств аутистического спектра: доклад Секретариата. Режим доступа: <https://iris.who.int/handle/10665/171432>.

Приемлемость и критерии отбора

Типы исследований

Были включены наблюдательные исследования (ретроспективные когортные, «случай – контроль»), стратегию отбора см. на рисунке. Все оригинальные исследования должны были сообщать о любых урогенитальных инфекциях матери во время беременности и развитии РАС/СДВГ у потомства. Мы не включили исследования, в которых:

- 1) отсутствовали доступные данные;
- 2) был неверный дизайн исследования (обзоры, отчеты о случаях, письма или рефераты);
- 3) были перекрывающиеся наборы данных;
- 4) исследования *in vitro* и исследования, не связанные с человеком.

Статьи должны были быть написаны на английском языке.

Участники/популяция

Матери любого возраста и этнической группы, а также их дети любого пола.

Вмешательства/воздействия

Мы искали информацию о наличии влияния какой-либо мочеполовой инфекции на вероятность развития у потомства

СДВГ или РАС. В качестве группы сравнения использовалось потомство без диагностированного СДВГ или РАС.

Исходы

В качестве основной меры исхода использовалось отношение шансов (ОШ) или относительный риск (ОР) развития двух изучаемых в настоящем обзоре исследований.

Стратегия отбора информации

Алгоритм отбора статей для анализа представлен на рисунке. Все отобранные для систематического обзора исследования независимо друг от друга экстрагировались двумя авторами (Д.П. и П.И.). При наличии расхождений в трактовке материала статьи использовалась консультация независимых экспертов, знакомых с протоколом настоящего исследования (Н.З. и А.С.). Экстрагированные данные оформлялись в виде сводной таблицы, содержащей данные об авторах, годе публикации, стране выполнения и дизайне исследования, изучаемых инфекциях и исходе (ОШ или ОР). В соответствии с целями настоящего исследования данные были оформлены в две таблицы – относительно РАС (табл. 1) [22–27] и СДВГ (табл. 2) [28–31].

● **Таблица 1.** Характеристика исследований, посвященных расстройствам аутистического спектра

● **Table 1.** Characteristics of studies on autism spectrum disorders

Авторы, ссылка	Страна, где выполнено исследование	Случай – контроль или когортное	Общее число наблюдений	Изучаемые инфекции	ОШ или ОР, найденный в исследовании
B.J.S. Al-Haddad et al. [22]	Швеция	Когортное	1 791 520	МВП (без уточнения)	ОР 1,89; 95% ДИ 1,23–2,90
S.Y. Fang et al. [23]	Тайвань	Случай – контроль	20 918	Венерические в 3-м триместре с 2 и более визитами к врачу	ОР 1,34; 95% ДИ 1,12–1,60
				МВП на всем протяжении беременности	ОШ 1,07; 95% ДИ 0,84–1,36; ОР 1,41; 95% ДИ 1,02–1,96
				МВП в 1-м триместре	ОШ 0,81; 95% ДИ 0,54–1,23; ОР 1,54; 95% ДИ 0,87–2,72
				МВП во 2-м триместре	ОШ 1,11; 95% ДИ 0,79–1,56; ОР 1,52; 95% ДИ 0,87–2,63
				МВП в 3-м триместре	ОШ 1,57; 95% ДИ 1,06–2,32; ОР 1,42; 95% ДИ 0,77–2,60
				Венерические на всем протяжении беременности	ОШ 0,98; 95% ДИ 0,88–1,10; ОР 1,08; 95% ДИ 0,97–1,20
				Венерические в 1-м триместре	ОШ 1,12; 95% ДИ 0,88–1,14; ОР 1,06; 95% ДИ 0,89–1,26
A.T. Langridge et al. [24]	Австралия	Когортное	380 153	МВП (без уточнения)	РАС с УО: ОШ 0,99; 95% ДИ 0,70–1,40; РАС без УО: ОШ 1,12; 95% ДИ 0,73–1,70
M. Mahic et al. [25]	Норвегия	Случай – контроль	906	ВПГ-1	Нет корреляции
				ВПГ-2 у мальчиков	ОР 2,07; 95% ДИ 1,06–4,06
				ВПГ-2 у девочек	Нет корреляции
				Цитомегаловирус	Нет корреляции
				Краснуха	Нет корреляции
B.L. Slawinski et al. [26]	США	Когортное	82	Цитомегаловирус IG	ОШ 4,3; 95% ДИ 1,2–7,4, p = 0,01
				ВПГ-2 IG	ОШ 1,9; 95% ДИ –2,8...6,7, p = 0,42
O. Zerbo et al. [27]	США	Случай – контроль	407 случаев и 2075 контролей	Мочеполовые в целом	ОШ 1,39; 95% ДИ 1,02–1,9

Примечание. ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; МВП – мочевыводящие пути; РАС – расстройства аутистического спектра; УО – умственная отсталость; ВПГ – вирус простого герпеса.

- **Таблица 2.** Характеристика основных исследований, посвященных синдрому дефицита внимания с гиперактивностью
- **Table 2.** Characteristics of the main studies on attention deficit hyperactivity disorder

Автор, ссылка	Страна, где выполнено исследование	Случай – контроль или когортное	Общее число наблюдений	Изучаемые инфекции	ОШ или ОР, найденный в исследовании
J.R. Mann et al. [28]	США	Когортное	84 721	Мочеполовые в целом	ОР 1,29; 95% ДИ 1,23–1,35
				Трихомониаз	p = 0,663
				Хламидиоз	p = 0,461
				Гонорея	p = 0,176
				МВП	p < 0,001
				Кандидоз	p = 0,803
D. Silva et al. [29]	США	Случай – контроль	12 991	Мочеполовые (мальчики)	ОР 1,26; 95% ДИ 1,11–1,44
				Мочеполовые (девочки)	ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,70
				МВП (мальчики)	ОР 2,46; 95% ДИ 1,73–3,51
				МВП (девочки)	ОР 2,09; 95% ДИ 0,90–4,85
K.M. Walle et al. [30]	Норвегия	Когортное	112 000	Мочеполовые в целом	сОР 1,07; 95% ДИ 0,99–1,16
				Мочеполовые с лихорадкой	сОР 1,53; 95% ДИ 1,21–1,93
				Мочеполовые в 1-м триместре	сОР 1,48; 95% ДИ 0,93–2,34
				Мочеполовые во 2-м триместре	сОР 1,42; 95% ДИ 1,06–1,9
				Мочеполовые в 3-м триместре	сОР 1,42; 95% ДИ 1,06–1,9
J. Werenberg Dreier et al. [31]	Дания	Когортное	89 146	Мочеполовые в 33–36 нед.	сОШ 1,6; 95% ДИ 1,13–2,26
				Мочеполовые в 29–32 нед.	сОШ 1,22; 95% ДИ 0,98–1,53
				Мочеполовые в целом	сОШ 1,14; 95% ДИ 1,03–1,25

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; МВП – мочевыводящие пути; сОР – скорректированный относительный риск; сОШ – скорректированное отношение шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности по теме было найдено 27 исследований, из которых 24 были сохранены после удаления дубликатов. В результате анализа названий и аннотаций было удалено 14 статей. Наконец, в данный обзор было включено 10 исследований: 6 исследований по РАС и 4 – по СДВГ. Обобщенные данные по найденным публикациям представлены в табл. 1 и 2.

Работа B.J.S. Al-Haddad et al. [22] выполнена на выборке большого объема и в результатах представляет явную зависимость материнских инфекций мочевыводящих путей (МВП) и развития аутизма у потомства. Стоит отметить, что рассматривались именно госпитализации матерей, что позволяет сделать вывод о том, что в работе не шла речь не только о бессимптомной бактериурии, но также о стертых клинических формах инфекций. Возможно, в связи с этим мы можем рассматривать в качестве предиктора детского аутизма именно материнские мочевые инфекции средней/тяжелой степени, а не зараженность в принципе. Тем не менее влияние было подтверждено: ОР 1,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,23–2,90.

Похожей особенностью обладает другая статья – S.Y. Fang et al. [23], однако критерием наличия явных клинических проявлений болезни у матери здесь выступает не госпитализация, а визиты к врачу. В случае венерической инфекции самая высокая вероятность наблюдалась

при заболевании в 3-м триместре с двумя и более визитами к врачу: ОШ 1,34; 95% ДИ 1,12–1,60. В случае инфекции МВП самая высокая вероятность также наблюдалась при заболевании в 3-м триместре с двумя и более визитами к врачу, причем вероятность оказалась несколько выше: ОШ 1,49; 95% ДИ 0,80–2,78.

Напротив, в работе A.T. Langridge et al. [24] продемонстрировано, что вероятность развития у потомства аутизма при перенесенных матерью инфекциях МВП практически не отличается от контроля: ОШ 1,03; 95% ДИ 0,69–1,55 – в случае аутизма, сопровождающегося сниженным интеллектом, и ОШ 0,92; 95% ДИ 0,55–1,55 – аутизма без снижения интеллекта.

Статья M. Mahic et al. [25] отличается от предыдущих работ наличием отдельно просчитанной взаимосвязи детского аутизма с инфицированием вирусом простого герпеса (ВПГ). Второй отличительной особенностью является постановка диагноза инфицирования герпесом с помощью лабораторных данных в отсутствие любой клинической информации. В исследовании подтвердилось исключительное влияние ВПГ 2-го типа (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,06–4,06), в то время как для иммунологических маркеров других вирусов ассоциации найдено не было.

Во втором исследовании B.L. Slawinski et al., сфокусированном на инфицировании матерей ВПГ и основанном на лабораторных, а не клинических данных [26], были получены противоположные результаты: ВПГ 2-го типа

не был ассоциирован с риском развития РАС: ОШ 1,9; 95% ДИ –2,8...6,7, $p = 0,42$, в отличие от цитомегаловируса (ЦМВ): ОШ 4,3; 95% ДИ 1,2–7,4, $p = 0,01$.

O. Zerbo et al. [27] показывают в результатах, что материнская госпитализация с урогенитальной инфекцией значительно повышает риск детского аутизма: ОШ 1,39; 95% ДИ 1,02–1,9.

Из исследованных работ, посвященных риску развития СДВГ у потомства, большой детализированностью материнских факторов риска обладает статья J.R. Mann et al. [28], в которой изучено влияние как урогенитальных инфекций в целом, так и отдельно трихомониаза, хламидиоза, гонореи, инфекций МВП и кандидоза. Исследование проводилось на 84 721 паре «мать – ребенок». Статистически значимыми для развития СДВГ оказались только инфекции МВП ($p < 0,001$).

Статья D. Silva et al. [29] единственная из всех содержит гипотезу о возможном различии в развитии симптомов СДВГ по полу ребенка. Для детей обоих полов шанс заболеть СДВГ был выше в случае перенесенных матерями инфекций МВП, чем урогенитальных. При этом инфекции МВП чаще приводят к СДВГ у мальчиков: ОР 2,46; 95% ДИ 1,73–3,51 против ОР 2,09; 95% ДИ 0,90–4,85 у девочек, а урогенитальные инфекции – у девочек: ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,70 против ОР 1,26; 95% ДИ 1,11–1,44 у мальчиков.

В статье K.M. Walle et al. [30] отдельно рассчитывали риски развития СДВГ после перенесения матерью инфекций в каждом триместре и выделяли наивысший риск в 3-м триместре, однако не указывали исследованные в статье инфекции, что значительно снижает детализированность результатов. Стоит отметить при этом, что авторы уточняли наличие лихорадки у переболевших матерей, что демонстрирует тяжесть перенесенных состояний. В результате исследования 112 000 пар «мать – ребенок» авторы показали, что наивысшая вероятность наблюдается в 3-м триместре: скорректированное ОШ (сОШ) 2,04; 95% ДИ 1,19–3,49, вероятность в случае развития лихорадки составляет сОШ 1,53; 95% ДИ 1,21–1,93. Самая низкая вероятность неожиданно пришлось не на 1-й, а на 2-й триместр: сОШ 1,42; 95% ДИ 1,06–1,9 против сОШ 1,53; 95% ДИ 1,21–1,93.

В статье J. Werenberg Dreier et al. [31] исследовали влияние урогенитальной инфекции матери только на последнем месяце беременности. В связи с этим, несмотря на детализацию риска по неделям последнего триместра, влияние инфекции не может быть генерализовано на весь срок беременности. Результаты оказались следующими: самая высокая вероятность наблюдалась на сроке беременности 33–36 нед.: скорректированный ОР (сОР) 1,6; 95% ДИ 1,13–2,26, ниже – на сроке 29–32 нед.: сОР 1,22; 95% ДИ 0,98–1,53, за всю беременность в целом – сОР 1,14; 95% ДИ 1,03–1,25.

ОБСУЖДЕНИЕ

Статьи, посвященные РАС, не могут быть представлены в метаанализе из-за различий в методологии, присутствуют различия в наборах инфекционных возбудителей. Только в одной статье уделено внимание сроку беременности

и количеству посещений лечебного учреждения. Кроме того, результаты исследования РАС оказались неоднозначными, в найденной литературе удалось идентифицировать данные в пользу как наличия ассоциации, так и ее отсутствия.

В статье B.J.S. Al-Haddad et al. [22] нет уточнения набора инфекций, расчеты результатов произведены по инфекциям мочеполовой системы в целом.

Исследование S.Y. Fang et al. [23] содержит отдельные результаты по половым инфекциям и инфекциям МВП. При этом результаты приведены отдельно для триместров беременности. Особое внимание в расчетах уделено венерическим инфекциям в 3-м триместре с двумя и более визитами к врачу. При этом расчетов по венерическим инфекциям во 2-м триместре не было произведено.

В статьях A.T. Langridge et al. [24], O. Zerbo et al. [27] рассмотрены инфекции мочеполовой системы без уточнений.

В статье M. Mahic et al. [25] в перечне инфекций, помимо тех, которые могут поражать мочеполовой тракт (ВПГ 1-го и 2-го типа, ЦМВ), также исследовано влияние на плод и заражение краснухой и токсоплазмозом. Помимо этого, результаты по последствиям заражения ВПГ 2-го типа рассчитаны отдельно для мальчиков и девочек.

Из инфекций, способных поражать мочеполовой тракт, в исследовании B.L. Slawinski et al. [26] результаты получены только для ВПГ 2-го типа и ЦМВ, причем в отличие от остальных статей в данной заражение этими вирусами выявлено путем определения титра антител.

Аналогично РАС исследования, посвященные риску развития СДВГ, нельзя сравнить друг с другом в рамках метаанализа, поскольку исследуемый этиологический фактор (материнские инфекции) в данных статьях представлен в разных формах. Отличаются наборы инфекций, принятые для исследования, а также уделено внимание полу новорожденного, сроку беременности, на котором произошло инфицирование. При этом в отличие от РАС определенные ассоциации между СДВГ и инфекциями МВП были выявлены в каждом исследовании, однако имеющиеся методологические отличия опосредуют необходимость анализа результатов каждого исследования по отдельности.

В статье J.R. Mann et al. [28] отдельно оценено влияние четырех инфекций половой системы, однако инфекции МВП рассматриваются в целом, без перечисления исследованных возбудителей.

В статье D. Silva et al. [29] выделяют различия по половой принадлежности потомства, но без указания возбудителей как венерических инфекций, так и инфекций МВП.

В своем исследовании K.M. Walle et al. [30] заострили внимание на наличии лихорадки у инфицированной беременной женщины и отдельно просчитали результаты для этих случаев. При этом авторы статьи разделили вычисления результатов по трем триместрам беременности.

В статье J. Werenberg Dreier et al. [31] упор вычислений сделан на 29–36-ю неделю беременности. Отдельный результат указан для мочеполовых инфекций беременной женщины в целом.

Обобщая представленные данные, следует подчеркнуть, что наличие определенной ассоциации между риском развития СДВГ и мочеполовыми инфекциями матери

является очевидным. Тем не менее гетерогенность доступных исследований не позволяет однозначно охарактеризовать связанные с мочеполовыми инфекциями риски. Наши результаты хорошо соотносятся с полученными данными в отношении рисков других расстройств и детей, рожденных от матерей с мочеполовыми инфекциями [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего систематического обзора подтверждают определенный вклад мочеполовых инфекций в формирование таких нейropsychических состояний, как СДВГ и РАС. При этом в отношении СДВГ вклад

представляется более выраженным и однозначным, в то же время в отношении РАС результаты менее однозначны и нуждаются в дальнейшем уточнении. Тем не менее гетерогенность доступных для анализа исследований не позволяет однозначно судить о том, какие инфекции и на каком этапе внутриутробного развития оказывают наиболее существенный вклад в формирование нейropsychических расстройств детского возраста. В связи с этим обсуждаемая тема нуждается в дальнейшей разработке.



Поступила / Received 26.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024

Принята в печать / Accepted 28.03.2024

Список литературы / References

1. Эйдемиллер Э Г, Городнова МЮ, Тарабанов АЭ (ред.). *Детская психиатрия, психотерапия и медицинская психология*. СПб.: Питер; 2022. 720 с.
2. Matějček Z. K pojmu "lehkých mozkových dysfunkcí" (LMD). *Cesk Psychiatr*. 1990;86(1):7–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2189575/>.
3. Лаврик СЮ, Домитрак СВ, Шпрах ВВ. Минимальная мозговая дисфункция: распространенность, факторы риска, клинические, нейрофизиологические и нейropsychофизиологические аспекты. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(1):35–39. Режим доступа: <https://www.acta-biomedica.ru/jour/article/view/1710/>. Lavrik SYu, Domitrak SV, Shprakh VV. Minimal cerebral dysfunction: prevalence, risk factors, clinical, neurophysiological and neuropsychophysiological aspects. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(1):35–39. (In Russ.) Available at: <https://www.acta-biomedica.ru/jour/article/view/1710/>.
4. Скворцов ИА, Ермоленко НА. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. М.: МЕДпресс-информ; 2003. 367 с.
5. Ilyas M, Mir A, Efthymiou S, Houlden H. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res*. 2020;9(F1000 Faculty Rev):22. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16315.1>.
6. Yang P, Gui BH, Wu LQ. Etiology and diagnosis of intellectual disability. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(6):543–548. (In Chinese) Available at: <http://www.zgddk.com/EN/Y2015/V17/I6/543>.
7. Брусов ОС, Симашкова НВ, Карпова НС, Фактор МИ, Никитина СГ. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1):59–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901159>. Brusov OS, Simashkova NV, Karpova NS, Faktor MI, Nikitina SG. Thrombodynamic parameters of hypercoagulation of blood in children with childhood autism and schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(1):59–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901159>.
8. Ершова ЕС, Вейко НН, Симашкова НВ, Мартынов АВ, Агафонова ОН, Конькова МС и др. Вариация числа копий повтора субфракции сателлита 3 (1Q12) в геномах лейкоцитов крови детей с психическим расстройством. В: Ключник ТП, Каледа ВГ, Иванов СВ, Лебедева ИС, Симашкова НВ, Колыхалов ИВ и др. (ред.). *Психиатрическая наука в истории и перспективе: материалы юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья, Москва, 7 июня 2019 г.* М.; 2019. С. 188–190. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/jektmu>.
9. Зиновьева ОЕ, Роговина ЕГ, Тыринова ЕА. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):4–8. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-4-8>. Zinov'yeva OE, Rogovina EG, Tyrinova EA. Attention deficit hyperactivity disorder in children. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):4–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-4-8>.
10. Wang H, László KD, Gissler M, Li F, Zhang J, Yu Y, Li J. Maternal hypertensive disorders and neurodevelopmental disorders in offspring: a population-based cohort in two Nordic countries. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(5):519–530. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00756-2>.
11. Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, Boutsikou T, Iliodromiti Z, Kanaka-Gantenbein C. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1125628. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1125628>.
12. Nudel R, Thompson WK, Børghlum AD, Hougaard DM, Mortensen PB, Werge T et al. Maternal pregnancy-related infections and autism spectrum disorder – the genetic perspective. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):334. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02068-9>.
13. Тиганов АС (ред.). *Руководство по психиатрии*. Т. 2. М.: Медицина; 1999. 784 с. Режим доступа: <https://ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov2.pdf>.
14. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA*. 2023;329(2):157–168. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23661>.
15. Калинина МА, Балакирева ЕЕ, Козловская ГВ, Никитина СГ, Блинова ТЕ, Шушпанова ОВ и др. Детский аутизм – исторические аспекты и новые перспективы. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2023;(3):94–107. Режим доступа: <https://www.psychidhealth.ru/2023-03.pdf>. Kalinina MA, Balakireva EE, Kozlovskaya GV, Nikitina SG, Blinova TE, Shushpanova OV et al. Childhood autism – historical aspects and new perspectives. *Mental Health of Children and Adolescent*. 2023;(3):94–107. (In Russ.) Available at: <https://www.psychidhealth.ru/2023-03.pdf>.
16. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*. 2022;15(5):778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>.
17. Williams OC, Prasad S, McCrory A, Jordan E, Sachdeva V, Deva S et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder: a comprehensive review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(5):1802–1810. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000631>.
18. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942–948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>.
19. Al Fauzi A, Apriawan T, Ranuh IGMAR, Christi AY, Bajamal AH, Turchan A et al. Traumatic brain injury in pregnancy: A systematic review of epidemiology, management, and outcome. *J Clin Neurosci*. 2023;107:106–117. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.12.007>.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
21. Troshina D, Petelin D, Volel B, Gamirova A, Dolgoplova Yu. Genetic and epigenetic markers associated with atypical depression in adults: A systematic review. *PROSPERO*. 2022:CRD42022333639 Available at: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022333639.
22. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R et al. Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(6):594–602. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0029>.
23. Fang SY, Wang S, Huang N, Yeh HH, Chen CY. Prenatal Infection and Autism Spectrum Disorders in Childhood: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29(4):307–316. <https://doi.org/10.1111/ppe.12194>.
24. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R et al. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e50963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050963>.
25. Mahic M, Mjaaland S, Bøvelstad HM, Gunnes N, Susser E, Bresnahan M et al. Maternal Immunoreactivity to Herpes Simplex Virus 2 and Risk of Autism Spectrum Disorder in Male Offspring. *mSphere*. 2017;2(2):e00154-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00154-17>.
26. Slawinski BL, Talge N, Ingersoll B, Smith A, Glazier A, Kerver J et al. Maternal cytomegalovirus sero-positivity and autism symptoms in children. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(5):e12840. <https://doi.org/10.1111/aji.12840>.
27. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Croen LA. Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(12):4015–4025. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-2016-3>.
28. Mann JR, McDermott S. Are maternal genital/urinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *J Atten Disord*. 2011;15(8):667–673. <https://doi.org/10.1177/1087054710370566>.

29. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014;133(1):e14–e22. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1434>.
30. Walle KM, Askeland RB, Gustavson K, Mjaaland S, Ystrom E, Lipkin WI et al. Risk of attention-deficit hyperactivity disorder in offspring of mothers with infections during pregnancy. *JCPP Adv*. 2022;2(2):e12070. <https://doi.org/10.1002/jcav2.12070>.
31. Werenberg Dreier J, Nybo Andersen AM, Hvolby A, Garne E, Kragh Andersen P, Berg-Beckhoff G. Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(4):540–548. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12480>.
32. Howley MM, Feldkamp ML, Papadopoulos EA, Fisher SC, Arnold KE, Browne ML. Maternal genitourinary infections and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res*. 2018;110(19):1443–1454. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1409>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – П.С. Исаева, Д.С. Петелин
 Концепция и дизайн исследования – П.С. Исаева, Д.С. Петелин
 Написание текста – П.С. Исаева, Д.С. Петелин
 Сбор и обработка материала – П.С. Исаева, Н.А. Забродин
 Обзор литературы – А.В. Струкова, М.Р. Муршудли
 Анализ материала – П.С. Исаева, Д.С. Петелин, М.Р. Муршудли
 Редактирование – А.В. Струкова, Н.А. Забродин
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.С. Петелин

Contribution of authors:

Concept of the article – Polina S. Isaeva, Dmitry S. Petelin
 Study concept and design – Polina S. Isaeva, Dmitry S. Petelin
 Text development – Polina S. Isaeva, Dmitry S. Petelin
 Collection and processing of material – Polina S. Isaeva, Nikita A. Zabrodin
 Literature review – Alina V. Strukova, Minara R. Murshudli
 Material analysis – Polina S. Isaeva, Dmitry S. Petelin, Minara R. Murshudli
 Editing – Alina V. Strukova, Nikita A. Zabrodin
 Approval of the final version of the article – Dmitry S. Petelin

Информация об авторах:

Исаева Полина Сергеевна, студент педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; coronoidea.1448@gmail.com
Муршудли Минара Рашадовна, студент педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mmurshudli@mail.ru
Струкова Алина Викторовна, студент Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; al.stk1984@gmail.com
Забродин Никита Александрович, студент факультета клинической психологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; zabrodin.2001@yandex.ru
Петелин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., врач-психотерапевт клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, ассистент кафедры психиатрии и психосоматики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; petelinhome1@yandex.ru

Information about the authors:

Polina S. Isaeva, Student of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; coronoidea.1448@gmail.com
Minara R. Murshudli, Student of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mmurshudli@mail.ru
Alina V. Strukova, Student of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; al.stk1984@gmail.com
Nikita A. Zabrodin, Student of the Faculty of Clinical Psychology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zabrodin.2001@yandex.ru
Dmitry S. Petelin, Cand. Sci. (Med.), Psychotherapist of the Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Assistant at the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; petelinhome1@yandex.ru

Исправление в статье «Возможные перспективы комбинированного назначения антидепрессантов и антиоксидантов у пациентов неврологического профиля»

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Н.В. Теплова, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>, teplova.nv@yandex.ru

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

Опубликована в: *Медицинский совет*. 2023;17(21):80–87. <https://doi.org/10.21518/ms2023-376>

Исправлены опечатки.

Erratum in the article “Possible prospects for the combined administration of antidepressants and antioxidants in neurological patients”

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Natalya V. Teplova, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>, teplova.nv@yandex.ru

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

Published in: *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-376>.

Typing errors.

Страница – 86. Колонка – правая

Текст

49. Путилина МВ, Теплова НВ, Баирова К.И., Петрикеева А.Е., Шабалина Н.И. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):39–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110139>.

Putilina MV, Teplova NV, Bairova KI, Petrikeeva AE, Shabalina NI. The result of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug Cytoflavin in post-covid rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110139>.

Следует читать

49. Путилина МВ, Теплова НВ, Баирова КИ, Петрикеева АЕ, Шабалина НИ. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):45–51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110145>.

Putilina MV, Teplova NV, Bairova KI, Petrikeeva AE, Shabalina NI. The result of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug Cytoflavin in post-covid rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110145>.

Оригинальную статью можно найти по <https://doi.org/10.21518/ms2023-376>

Внесение исправлений не повлияло на сделанные авторами выводы. Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

These errors do not affect the conclusions of the article. The article has been corrected online.

Астенические расстройства: противоречия и парадигмы

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

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

Резюме

Астенические расстройства являются актуальной проблемой для современной медицины. Отсутствие специфичности у данного заболевания затрудняет постановку нозологического диагноза, поскольку эти расстройства встречаются не только при соматических патологиях и инфекциях, но и при различных неврологических и психических заболеваниях. Попытки систематизации с учетом клинической вариабельности не привели к единой парадигме, т. к. не отражали все возможные варианты расстройств. В МКБ-10 состояния, основным проявлением которых служит астения, рассматриваются в различных рубриках: «Неврастения – F48.0»; «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство – F06.6»; «Другие уточненные невротические расстройства – F48.8»; «Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции – G93.3»; «Состояние после COVID-19 – U09.9»; «Переутомление (синдром выгорания) – Z73.0»; «Соматоформные расстройства – F45». В настоящее время нет единой концепции в стратегии терапии пациентов. При этих расстройствах количество активных рецепторов в головном мозге уменьшено, ответ на лекарственные препараты снижен, даже добавление энергокорректоров не позволяет в полном объеме стимулировать перестройку функционального состояния ЦНС только специфического воздействия на нейромедиаторные системы. Необходима коррекция функционального состояния ЦНС путем неспецифического воздействия. Фонтурацетам – первый препарат, обладающий нейромодуляторным эффектом. Антиастенический эффект препарата проявляется уже после однократного применения, пролонгированное действие имеет преимущества для повышения эффективности терапии, что позволяет снижать фармакологическую нагрузку на пациента и тем самым снижать риск развития полипрагмазии.

Ключевые слова: астения, соматоформная дисфункция, синдром хронической усталости, постинсультная астения, старческая астения, анксиолитики, нейромодуляция, фонтурацетам

Для цитирования: Путилина МВ. Астенические расстройства: противоречия и парадигмы. *Медицинский совет*. 2024;18(3):89–96. <https://doi.org/10.21518/ms2024-122>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Asthenic disorders: contradictions and paradigms

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

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

Abstract

Asthenic disorders are a pressing problem for modern medicine. The lack of specificity of this disease makes it difficult to make a nosological diagnosis, since these disorders occur not only in somatic pathologies and infections, but also in various neurological and mental diseases. Attempts at systematization taking into account clinical variability did not lead to a single paradigm, since they did not reflect all possible variants of disorders. In ICD-10, conditions, the main manifestation of which is asthenia, are considered under various headings: Neurasthenia – F48.0; Organic emotionally labile (asthenic) disorder – F06.6; Other specified neurotic disorders – F48.8; Fatigue syndrome after a viral infection – G93.3; Condition after COVID-19 – U09.9; Overwork (burnout syndrome) – Z73.0; somatoform disorders – F45. Currently, there is no single concept in the treatment strategy for patients. With these disorders, the number of active receptors in the brain is reduced, the response to medications is reduced, even the addition of energy correctors does not fully stimulate the restructuring of the functional state of the central nervous system only with specific effects on neurotransmitter systems. Correction of the functional state of the central nervous system through nonspecific effects is necessary. Phenylpiracetam is the first drug with a neuromodulatory effect. The antiasthenic effect of the drug appears after a single use, prolonged action has its advantages for increasing the effectiveness of therapy, which allows reducing the pharmacological burden on the patient and thereby reduce the risk of developing polypharmacy.

Keywords: asthenia, somatoform dysfunction, chronic fatigue syndrome, post-stroke asthenia, senile asthenia, anxiolytics, neuromodulation, phenylpiracetam

For citation: Putilina MV. Asthenic disorders: contradictions and paradigms. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-122>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что астенические расстройства (АР) привлекают внимание врачей много столетий, их изучение остается актуальной проблемой для современной медицины [1]. Главная черта АР – отсутствие специфичности, что делает сложной диагностику этой патологии. Хотя как симптом астения встречается при ряде соматических и инфекционных заболеваний, при различных неврологических и психических расстройствах [2]. Критерии, по которым можно диагностировать астению, в основном включают 2 основных признака: утомляемость и слабость, усиливающиеся при физической и/или умственной нагрузке [3]. К дополнительным критериям ряд авторов относит раздражительность, гиперестезию, головную и мышечную боль, головокружение, нарушения сна, вегетативные расстройства [4, 5]. В связи с разнообразием этиологических факторов и полиморфностью клинической картины у врачей существуют проблемы в процессе кодирования АР. В то же время кодирование по МКБ-10 является необходимым требованием для отечественной медицинской практики¹.

АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛАССИФИКАЦИЯХ БОЛЕЗНЕЙ

Во всем мире обязательна регистрация состояния пациента (симптомов или заболеваний) путем кодирования по разным системам, например, в РФ по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В МКБ-10 состояния, основным проявлением которых служит астения, рассматриваются в различных рубриках:

- «Неврастения – F48.0»;
- «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство – F06.6»;
- «Другие уточненные невротические расстройства – F48.8»;
- «Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции – G93.3»;
- «Состояние после COVID-19 – U09.9»;
- «Переутомление (синдром выгорания) – Z73.0»;
- «Соматоформные расстройства – F45».

Все шифры в полной мере соответствуют только определенным патологическим состояниям. Например, соматоформные расстройства (СФР) – группа психогенных заболеваний, характеризующихся патологическими симптомами, напоминающими соматическое заболевание, но при этом не имеющих никаких морфологических проявлений патологии, при наличии неспецифических функциональных нарушений. В МКБ-10 они объединены в одну большую группу с невротическими и связанными со стрессом дисфункциями [6]. Это обусловлено их исторической связью с концепцией невроза и наличием у большей части пациентов психологических факторов риска. При СФР соматические симптомы занимают первое

место в картине болезни. В последнее время в зарубежной литературе для СФР используют термин «medically unexplained symptoms» («симптомы, необъяснимые с медицинской точки зрения») [7]. Еще один вариант для шифровки данных симптомов – «стрессовое истощение», введенный в Швеции в 2005 г., закодирован в МКБ-10 под шифром F43.8A (другие реакции на сильный стресс). Американская психиатрическая ассоциация в классификации DSM-V рекомендует употреблять термин «somatic symptom disorder» («расстройство, проявляющееся соматическими симптомами») [8].

В МКБ-11 для обозначения соматических последствий стресса используется термин «расстройство адаптации» (6B63).

ПРОТИВОРЕЧИЯ ТЕРМИНОЛОГИИ АСТЕНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

АР – это длительная усталость, которая длится более месяца, и/или, когда продолжительность превышает 6 мес. [9]. Для постановки же диагноза «расстройство соматической системы» должны присутствовать клинические симптомы в течение как минимум 6 мес. [10]. При этом клиника СФР должна совпадать с симптомами генерализованного тревожного расстройства (ГТР) и/или депрессии, быть связана с внешними стрессорными факторами, которые присутствовали в течение как минимум 6 мес. [11]. Важно отметить, что по диагностическим критериям стрессоры не ограничиваются стрессом, связанным с работой или социальными факторами. Возможны любые индивидуальные варианты, и поэтому маски стресса разнообразны.

Часто АР отождествляют с синдромом хронической усталости, особенно после пандемии новой коронавирусной инфекции [12]. Синдром хронической усталости редко выделяется в отдельную нозологию, для него характерно поглощение общим диагнозом АР, хотя синдром хронической усталости / миалгический энцефаломиелит (CFS, русскоязычная версия – СХУ / МЕ) имеет четкие диагностические критерии [12]. Этот диагноз так же не совсем корректен, поскольку у пациентов отсутствуют объективные проявления энцефаломиелита, а миалгия не является основным проявлением [13]. В настоящее время обсуждается вопрос о переименовании СХУ в болезнь непереносимости системной нагрузки (SEID) [14]. Он более полно отражает патогенетические механизмы повреждения функционирования различных систем и органов [14]. Но до настоящего времени изменений в терминологию не внесено и в МКБ-10 СХУ имеет код G93.3 (синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции). В существующей системе кодирования (МКБ-10) неврологи могут использовать следующие шифры:

- G90.8 – другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы;
- G90.9 – расстройство вегетативной (автономной) нервной системы;
- G93.3 – синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции;

¹ Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Режим доступа: <https://classinform.ru/mkb-10.html>.

- U09.9 – состояние после COVID-19;
- F45.3 – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы;
- F06.6 – органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство – шифр для постинсультной астении;
- R54 – старческая астения (хрупкость), ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, общая слабость.

ПАРАДИГМЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Отличительным признаком АР является усталость после нагрузки, связанная с многочисленными неврологическими, сердечно-сосудистыми, респираторными и желудочно-кишечными жалобами. Учитывая многообразие жалоб и различные доминирующие симптомы, в клинических проявлениях астенических расстройств принято выделять:

1) *Слабость*, которая ощущается как почти постоянное чувство физической и умственной усталости и не проходит после отдыха.

2) *Раздражительность* – повышенная возбудимость, «взрывная» реакция на мелкие раздражители, нетерпеливость, придирчивость, постоянное недовольство. Эмоциональные реакции при астенических расстройствах всегда неадекватны силе раздражителя.

3) *Повышенную чувствительность (гиперестезию)*, проявляющуюся непереносимостью яркого света, громких звуков, резких запахов и т. д. Гиперестезия при астенических расстройствах различного генеза всегда сопровождается вегетативными нарушениями. У большинства людей, страдающих астеническими расстройствами, развивается метеозависимость, т. е. изменение физического состояния в зависимости от атмосферного давления: при его снижении повышается утомляемость, нарастают раздражительность, слабость, гиперестезия.

4) *Гипотимию*, т. е. преобладание плохого настроения в сочетании с сенситивностью, повышенной слезливостью, сентиментальностью и капризностью.

5) *Быструю истощаемость при обычной физической и умственной нагрузке*.

6) *Отвлекаемость внимания и рассеянность*, что может трактоваться пациентами как снижение памяти.

7) *Расстройства сна* полиморфны и зависят от форм и стадий астенических состояний. Наиболее типичны нарушения засыпания, тревожный сон с частыми пробуждениями.

8) *Вегетативные нарушения (психовегетативный синдром)* характеризуются постоянной жалобой на головную боль по типу «каски» или сжимающего характера. У пациентов могут появляться:

- парестезии, головокружения несистемного характера;
- колебания артериального давления, часто с коллаптоидными или обморочными состояниями, тахикардия, кардиалгия, лабильность пульса;
- другие болевые синдромы (абдоминалгии, невралгии, артралгии);

■ желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, метеоризм);

■ покраснение или побледнение кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость, локальный гипергидроз (ладони, стопы, подмышечные впадины);

■ гипервентиляционный синдром, чувство «нехватки воздуха», одышка;

■ дермографические реакции, генерализованный или дистальный гипергидроз.

Симптомы астении относятся к базовым для различных нозологий, предшествуют или завершают течение любой болезни (*таблица*) [15, 16].

В таблице приведен частичный перечень причин, вызывающих АР. Вирусные инфекции, частые стрессы, терапия онкологических заболеваний и системных заболеваний приводят к ежегодному возрастанию данной патологии. Рост пациентов с органическими астеническими расстройствами после черепно-мозговых травм, нейроинфекций, сосудистых заболеваний головного мозга, интоксикаций заставляет врачей всех специальностей более внимательно проводить реабилитационные мероприятия [16–19].

Постинсультная усталость является одним из наиболее распространенных симптомов через 3 мес. после инсульта и может иметь негативные последствия для реабилитации пациентов в восстановлении физических функций, активности в повседневной жизни и улучшения качества жизни [20]. Характерно наличие монотонных симптомов, быстрая утомляемость после физических упражнений. Пациент сам часто не осознает, что с ним происходит. Даже в спокойном состоянии появляются утомляемость и сонливость. Часто присоединяются головокружение, головная боль, когнитивные нарушения [21].

Старческая астения (хрупкость) – комплекс различных гериатрических синдромов, в том числе падений, мальнутриции (недостаточности питания), уменьшения массы и силы мышечной ткани (саркопении), недержания мочи, сенсорных дефицитов, когнитивных нарушений, депрессию и тревожные расстройства [22, 23]. При данном состоянии наблюдается возрастное снижение физиологического резерва и функций многих систем организма, что приводит к повышенной уязвимости организма к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. У гериатрических пациентов слабость, неосвежающий сон, когнитивные нарушения надо дифференцировать с признаками деменции или депрессии с поздним началом (псевдодеменции). Выявление и устранение факторов риска хрупкости, таких как низкий уровень физической активности, плохое питание, депрессия, полипрагмазия, социальные факторы (низкий уровень дохода, одинокое проживание, низкий уровень образования), позволят снизить бремя астении. Синдром старческой астении не считается неотъемлемой частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант [23].

АР могут быть ассоциированы с психиатрическими заболеваниями: недиагностированным большим

● **Таблица.** Этиология астенических расстройств в общей медицинской практике

● **Table.** Etiology of asthenic disorders in general medical practice

Причина	Заболевания	Причина	Заболевания
Сердечно-сосудистые и гематологические заболевания	- Хроническая сердечная недостаточность - Ишемическая болезнь сердца - Воспалительные заболевания сердца (эндо-, миокардиты) - Фибрилляция предсердий - Клапанные пороки - Дилатационная кардиомиопатия - Анемии - Лейкозы - Тромбофилии - Тромбоцитопатии	Прием препаратов: - Антидепрессанты - Анксиолитики - Гипотензивные препараты - Антигистаминные препараты - Миорелаксанты - Седативные препараты - Наркотические препараты - Статины - Глюкокортикоиды	Синдром отмены
Респираторные заболевания	- Воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит, трахеит) - Хроническая обструктивная болезнь легких - Бронхиальная астма - Диффузные болезни легких (саркоидоз, альвеолиты) - Туберкулез легочный и внелегочный	Дефицитарные состояния: - Витамины группы В - Витамин D - Фолиевая кислота - Железо	Гиповитаминоз
Метаболические расстройства	- Ожирение - Гипотиреоз - Аутоиммунный тиреоидит - Болезнь Иценко – Кушинга - Сахарный диабет - Электролитные нарушения - Подагра	Онкологические заболевания	- Онкологические заболевания любой локализации - Последствия химио- и лучевой терапии
Заболевания желудочно-кишечного тракта	- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки - Хронические гепатиты - Колиты и энтероколиты, в том числе болезнь Крона - Рефлюкс-эзофагит	Психические заболевания	- Депрессия - Шизофрения - Болезнь Альцгеймера - Нервная булимия - Нервная анорексия - Нарколепсия
Инфекционные заболевания	- Инфекционный мононуклеоз - ВИЧ-инфекция - Острые респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп - Цитомегаловирусная инфекция - Герпесвирусы - COVID-19	Неврологические заболевания	- Последствия острого нарушения мозгового кровообращения - Демиелинизирующие заболевания - Хроническая ишемия мозга - Черепно-мозговые травмы - Синдром апноэ во сне - Нейродегенеративные заболевания (деменция, болезнь Паркинсона и т. д.) - Миастения - Миопатии
Ревматологические заболевания	- Антифосфолипидный синдром - Ревматоидный артрит - Уртикарный васкулит - Системная красная волчанка - Склеродермия - Фибромиалгия	Другие причины	- Старческий возраст - Злоупотребление алкоголем - Употребление наркотических препаратов и вейпов - Беременность - Длительные перелеты или посменная работа

депрессивным расстройством, биполярным расстройством, расстройством пищевого поведения, шизофренией, злоупотреблениями психоактивными веществами [24]. У пациентов с психическими расстройствами практически всегда отсутствуют физическая утомляемость и истощаемость, физические нагрузки даже приводят к улучшению / регрессу симптоматики астении. По мере прогрессирования основного заболевания раздражительность усиливается, интенсивность вегетативных расстройств уменьшается, появляются сенестопатии. Астенические проявления начинают все в большей степени сочетаться с вялостью, апатией, эмоциональным обеднением и расстройствами мышления. Быстро присоединяются obsessive, ipохондрические и деперсонализационные расстройства.

ТЕРАПИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В настоящее время нет единой концепции в стратегии терапии пациентов с АР. В клинике различных астенических состояний много общего, однако механизмы развития в каждом конкретном случае имеют свои особенности, обусловленные феноменологическими девиациями, поэтому лечение базируется на общих этиологических и патогенетических принципах, но с учетом указанных особенностей. Следует помнить, что медикаментозная терапия может уменьшать одни симптомы и не влиять на другие, особенно когда у пациентов главными жалобами являются слабость и головокружение [25, 26]. Обычно таким пациентам назначают 3–4 препарата с целью устранения

головной боли, усталости, головокружения, рассеянности, что повышает риск полипрагмазии и развития побочных эффектов. В практике часто используются антиоксиданты, антигипоксанта, ноотропные препараты, нейропептиды, анксиолитики, антидепрессанты [2, 12, 23, 27–31].

Для коррекции АР при соматических заболеваниях недостаточно только этиотропного лечения, т. к. побочные эффекты некоторых специфических препаратов (противоопухолевых, интерферона, противовирусных и др.) сами могут провоцировать развитие симптомов астении. Например, усиление тревоги и нарушений сна при терапии психостимуляторами требует дополнительной лекарственной коррекции с помощью анксиолитиков [32]. В более широком смысле понятие «противотревожные препараты» при терапии АР включает антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы захвата серотонина и норадреналина), имеющие сбалансированное противотревожное и антидепрессивное действие. Однако они имеют отсроченный терапевтический эффект: он наступает не ранее чем через 2 нед. приема адекватной дозы антидепрессанта [32, 33]. Возникает необходимость первые дни-недели терапии добавлять короткие курсы транквилизаторов.

В качестве неспецифических анксиолитиков применяют нейролептики, снотворные и седативные препараты, антигипертензивные. Например, β -блокаторы применяются при социофобиях, т. к. могут снижать вегетативную активацию сердечно-сосудистой системы.

При астении количество активных рецепторов в головном мозге уменьшено, поэтому ответ на лекарственные препараты снижен, даже добавление энергокорректоров не позволяет в полном объеме стимулировать соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния ЦНС только специфическим воздействием на нейромедиаторные системы [34]. Необходима коррекция функционального состояния ЦНС путем неспецифического воздействия – нейромодуляция. Нейромодуляция – это процесс, с помощью которого нервная деятельность регулируется путем управления физиологическими уровнями нескольких классов нейротрансмиттеров. После введения нейромодулятора происходит «пробуждение» ранее неактивного рецептора, следовательно, образуется больше связей рецептор – лекарственное средство. Высвобождение препаратов этого класса происходит диффузным образом («объемная передача»), при этом не происходит непосредственно возбуждающего (на ионотропные рецепторы глутамата) или тормозного (ионотропные рецепторы ГАМК). Высвобождение нейротрансмиттера происходит в конкретном синапсе во время прямой синаптической передачи. При наличии выраженных АР целесообразно включение в схему лечения антиастенических препаратов с нейромодулирующим действием [34].

В 1983 г. в Институте биомедицинских проблем Российской академии наук был разработан первый российский нейромодулятор фонтурецетам (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, фенилпирацетам) [34, 35]. Фонтурецетам – производное пирролидинового ряда,

но в отличие от золотого стандарта пирацетама, он более активный в отношении никотиновых и NMDA-рецепторов. В отношении первых препарат обнаружил прямое действие, увеличение концентрации вторых происходит путем нейромодуляции. Действие пирацетама на активность холинергических, серотонинергических, норадренергических и глутаматергических нейронов можно охарактеризовать как «непрямое модулирующее действие», он, обладая низкой афинностью к адренорецепторам, дофаминовым, мускариновым, серотониновым, опиатным, аденозиновым и бензодиазепиновым рецепторам, стимулирует чувствительность и плотность рецепторов [31]. Фонтурецетам повышает содержание нейромедиаторов в головном мозге, являясь селективным ингибитором обратного переносчика дофамина (dopamine active transporter, DAT), что позволяет поддерживать концентрацию этого нейромедиатора в синаптической щели, препятствуя высвобождению глутамата [35–37]. Фонтурецетам имеет прямое сродство к холинергическим рецепторам головного мозга, увеличивает утилизацию глюкозы, повышает энергетический потенциал за счет ускорения оборота АТФ, повышает активность аденилатциклазы и глутаматдекарбоксилазы, усиливает синтез ядерной РНК, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. В экспериментальной модели иммунного стресса фонтурецетам способствовал восстановлению активности каталазы в коре больших полушарий, проявляя выраженные антиоксидантные свойства [38]. Препарат имеет собственные антиоксидантные свойства, что было продемонстрировано в эксперименте при остром иммобилизационно-болевым стрессе у крыс, когда его введение приводило к снижению уровня маркеров оксидативного стресса и повышению активности ферментов системы антиоксидантной защиты [39].

Благодаря своему механизму действия, фонтурецетам значительно превосходит по клинической эффективности аналогичные дозы пирацетама, при этом не провоцируя психомоторное возбуждение и нарушения сна, проявляя дополнительные психостимулирующий и анксиолитический эффекты [35]. Крайне важно, что он еще и обладает противосудорожной активностью. Антиастенический эффект уже после однократного применения (биодоступность при пероральном приеме составляет 100%) фонтурецетама связан с восстановлением баланса нейромедиаторов, увеличением энергетического потенциала организма. Он повышает устойчивость к гипоксии, напрямую связывается с Н-холинорецепторами.

Открытое сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности применения фонтурецетама при реактивной (астенический синдром – АС) и функциональной (синдром хронической усталости – СХУ) астении в сравнении с пирацетамом зафиксировало выраженный антиастенический эффект препарата [36]. В РФ в последние годы появились качественные воспроизведенные (дженерики) препараты фонтурецетама. Препарат Нооредит® по фармакокинетическим параметрам (зависимости «концентрация – время») биоэквивалентен оригинальному фонтурецетаму, что подтвердило открытое

рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование сравнительной фармакокинетики препаратов Фонтурцетам, таблетки 100 мг (АО «Фармасинтез», Россия), и Нанотропил® ново, таблетки 100 мг (АО «Валента Фарм», Россия) у здоровых добровольцев обоего пола после однократного приема каждого из препаратов после приема пищи. Исследование было проведено в соответствии с Протоколом клинического исследования и соответствующими требованиями российского законодательства, и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP). Нооредит, так же как и оригинальный препарат, обладает выраженным антиастеническим действием, может корректировать когнитивные нарушения, улучшать память, концентрацию внимания, повышать физическую активность, использоваться у здоровых людей в период интенсивных нагрузок (в том числе умственных). Крайне важно, что Нооредит не оказывает заметного влияния на спонтанную биоэлектрическую активность мозга, не изменяет показатели гемодинамики.

Препарат имеет одновременно сбалансированный психоактивирующий и анксиолитический эффект; улучшает настроение, оказывает анальгезирующее действие, повышая порог болевой чувствительности. Оказывает адаптогенное действие, повышая устойчивость организма к стрессу в условиях повышенных психических и физических нагрузок, при утомлении, гипокинезии и иммобилизации, при низких температурах.

На фоне применения лекарственного средства отмечается улучшение зрения (увеличение остроты, яркости и полей зрения), кровоснабжения нижних конечностей.

Стимулирует выработку антител в ответ на введение антигена, что указывает на его иммуностимулирующие свойства, но в то же время не вызывает развития реакций гиперчувствительности немедленного типа и не изменяет аллергическую воспалительную реакцию кожи, вызванную введением чужеродного белка. Действие проявляется уже после однократного приема, что важно при

применении в экстремальных условиях с целью предупреждения развития утомления и повышения умственной и физической работоспособности. Он может быть рекомендован пациентам для коррекции суточного биоритма, «сон – бодрствование». При хроническом алкоголизме снижает выраженность симптомов астении, депрессии, когнитивных нарушений. Рекомендуемая средняя суточная доза – 250 мг (от 200 до 300 мг). Максимальная суточная доза препарата Нооредит составляет 750 мг. Суточную дозу до 100 мг принимать однократно в утренние часы, а свыше 100 мг разделять на 2 приема, 100–200 мг однократно в утренние часы, в течение 2 нед. (для спортсменов – 3 дня). Назначение препарата не имеет возрастных ограничений, за исключением детского возраста. Он безопасен, не вызывает привыкания и синдрома отмены.

Таким образом, у пациентов с АР различного генеза, независимо от степени сопутствующей тревоги и депрессии, фонового диагноза, фармакомодулятор Нооредит может быть препаратом выбора, в том числе у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на разнообразие причин развития астенических расстройств, противоречий в терминологии, вариативности клинических проявлений, пациент с жалобами на общую слабость, утомляемость уже на этапе обследования может получить патогенетическую терапию, причем выбор препарата должен основываться на его возможных плейотропных эффектах при различных вариантах АР, безопасности и снижении риска полипрагмазии. Нейромодуляторы – класс лекарственных препаратов, максимально отвечающих всем требованиям современной терапии неврологических заболеваний, в том числе АР. 

Поступила / Received 19.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2024

Принята в печать / Accepted 21.03.2024

Список литературы / References

- Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604–1615. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931>.
- Путилина МВ. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;(4):26–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-rasstroystva-v-obshchemeditsinskoy-praktike-algoritmy-diagnostiki-i-terapii>. Putilina MV. Asthenic disorders in general medical practice. Diagnostic and therapeutic algorithms. *Nervnye Bolezni*. 2013;(4):26–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-rasstroystva-v-obshchemeditsinskoy-praktike-algoritmy-diagnostiki-i-terapii>.
- Воробьева ОВ. Многогранность феномена астении. *РМЖ*. 2012;(5):248–252. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mnogogrannosty_fenomena_astenii/. Vorobyeva OV. The versatility of the phenomenon of asthenia. *RMJ*. 2012;(5):248–252. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mnogogrannosty_fenomena_astenii/.
- Шишкова ВН. Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):65–67. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200343>. Shishkova VN. Asthenic syndrome in neurological and general therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):65–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200343>.
- Polsky LR, Rentscher KE, Carroll JE. Stress-induced biological aging: A review and guide for research priorities. *Brain Behav Immun*. 2022;104:97–109. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.05.016>.
- Dimsdale JE. Functional neurological and symptom disorders. In: *MSD Manuals*. 2021. Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/psychiatric-disorders/somatic-symptom-and-related-disorders/functional-neurological-symptom-disorder>.
- Pohontsch NJ, Zimmermann T, Jonas C, Lehmann M, Löwe B, Scherer M. Coding of medically unexplained symptoms and somatoform disorders by general practitioners – an exploratory focus group study. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0812-8>.
- Löwe B, Mundt C, Herzog W, Brunner R, Backenstrass M, Kronmüller K, Henningsen P. Validity of current somatoform disorder diagnoses: perspectives for classification in DSM-V and ICD-11. *Psychopathology*. 2008;41(1):4–9. <https://doi.org/10.1159/000109949>.
- Sapra A, Bhandari P. Chronic Fatigue Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/>.
- D'Souza RS, Hooten WM. Somatic Symptom Disorder. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532253/>.
- Kalliomäki J, Brodda Jansen G. Development Of a Chronic Stress Diagnosis. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2021;4:1000064. <https://doi.org/10.2340/20030711-1000064>.

12. Путилина МВ. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):125130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
- Putilina MV. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):125130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
13. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2020;18(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>.
14. Sapra A, Bhandari P. Chronic Fatigue Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/>.
15. Путилина МВ. Особенности терапии астенических расстройств. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2010;(1):30–35. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/a10/a10d09a4ea46375042c1d19dca6abaab.pdf>.
- Putilina MV. Peculiarities of asthenic disorders therapy, neurology and rheumatology. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2010;(1):30–35. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/a10/a10d09a4ea46375042c1d19dca6abaab.pdf>.
16. Шабров АВ, Соловьева СЛ. *Астенические расстройства в терапевтической практике*. СПб.: ИнформМед; 2010. 379 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wiexbv>.
17. Аведисова АС, Ястребов ДВ. Оценка диагностики и терапии астенических расстройств по результатам анкетирования врачей общей практики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(2):56–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-2982010210>.
- Avedisova AS, Iastrebov DV. Diagnosis and therapy of asthenic disorders: results of the questionnaire survey of general practitioners. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(2):56–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-2982010210>.
18. Путилина МВ, Вечорко ВИ, Гришин ДВ, Сидельникова ЛВ. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):109–117. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>.
- Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):109–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>.
19. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
20. Skoggestad IJ, Kirkevold M, Larsson P, Borge CR, Indredavik B, Gay CL, Lerdal A. Post-stroke fatigue: an exploratory study with patients and health professionals to develop a patient-reported outcome measure. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):35. <https://doi.org/10.1186/s41687-021-00307-z>.
21. Zhan J, Zhang P, Wen H, Wang Y, Yan X, Zhan L et al. Global prevalence estimates of poststroke fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2023;18(9):1040–1050. <https://doi.org/10.1177/17474930221138701>.
22. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунчихина НК, Фролова ЕВ, Наумов АВ, Воробьева НМ и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
23. Путилина МВ, Федин АИ. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Нервные болезни*. 2005;(1):6–9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/postinsulnaya-depressiya-vozmozhnosti-terapii-u-bolnyh-v-ostrom-periode-insulta?ysclid=lu14rxwtdr4175052>.
- Putilina MV, Fedin AI. Post-stroke depression, possibilities of therapy in patients in the acute period of stroke. *Nervnye Bolezni*. 2005;(1):6–9. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/postinsulnaya-depressiya-vozmozhnosti-terapii-u-bolnyh-v-ostrom-periode-insulta?ysclid=lu14rxwtdr4175052>.
24. Смуглевич АБ, Харьковская ГС, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ. Астения в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция астенического дефекта в аспекте современных моделей негативных расстройств). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):7–14. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190517>.
- Smulevich AB, Kharkova GS, Lobanova VM, Voronova EI. Asthenia in the psychopathological space of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (The concept of asthenic deficit in aspect of the modern model of negative symptoms). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190517>.
25. Mohammadi MR, Zarafshan H, Khaleghi A, Ahmadi N, Hooshyari Z, Mostafavi SA et al. Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. *J Atten Disord*. 2021;25(8):1058–1067. <https://doi.org/10.1177/1087054719886372>.
26. Путилина МВ, Баранова ОА. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы ГЛОБУС (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):33–38. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201456>.
- Putilina MV, Baranova OA. The results of the multicenter observational program GLOBUS on the study of the prevalence of vertigo and treatment schemes in outpatient clinics. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201456>.
27. Горошко ОА, Кукес ВГ, Прокофьев АБ, Архипов ВВ, Демченкова ЕЮ. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;4(5):905–912. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9101>.
- Goroshko OA, Kukes VG, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Demchenkova EY. Clinico-pharmacological aspects of application of antioxidant drugs. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016;4(5):905–912. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9101>.
28. Ermakov D, Fomina E, Kartashova O. Specific features of rational pharmacotherapy in elderly patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2023;30(6):322–327. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2021-002980>.
29. Goenka L, Satyanarayana CRU, Kumar SS, George M. Neuroprotective agents in Acute Ischemic Stroke – A Reality Check. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:2539–2547. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.041>.
30. Tanaka M, Vécsei L. Editorial of Special Issue 'Dissecting Neurological and Neuropsychiatric Diseases: Neurodegeneration and Neuroprotection'. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6991. <https://doi.org/10.3390/ijms23136991>.
31. Verma DK, Gupta S, Biswas J, Joshi N, Singh A, Gupta P et al. New therapeutic activity of metabolic enhancer piracetam in treatment of neurodegenerative disease: Participation of caspase independent death factors, oxidative stress, inflammatory responses and apoptosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(6 Pt A):2078–2096. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.03.014>.
32. Konyushok M. Why neurologists should remember antidepressants. *Europ J Med Health*. 2020;2(4):1–5. <https://doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.4.448>.
33. Бебуришвили АА, Васильева АВ, Гантман МВ, Караваева ТА, Зинченко ЮП, Исаева ЕР и др. *Паническое расстройство у взрослых: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/456_2.
34. Ковалев ГИ, Ахакпина ВИ, Абаимов ДА, Фирстова ЮЮ. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Нервные болезни*. 2007;(4):22–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-kak-retseptorny-modulyator-sinapticheskoy-neyroperedachi>.
- Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firsova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Nervnye Bolezni*. 2007;(4):22–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-kak-retseptorny-modulyator-sinapticheskoy-neyroperedachi>.
35. Тюреньков ИН, Багметов МН, Епишина ВВ. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пирацетама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007;70(2):24–29. Режим доступа: <https://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/888>.
- Tyurenkov IN, Bagmetov MN, Epishina VV. Comparative evaluation of the neuroprotective activity of phenotropil and piracetam in rats with experimental cerebral ischemia. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2007;70(2):24–29. (In Russ.) Available at: <https://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/888>.
36. Ахакпина ВИ, Федин АИ, Аведисова АС, Ахакпин РВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Нервные болезни*. 2004;(3):28–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.
- Akhapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Akhapkina RV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Nervnye Bolezni*. 2004;(3):28–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.

37. Zvejniece L, Svalbe B, Vavers E, Makrecka-Kuka M, Makarova E, Liepins V et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;160:21–29. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009>.
38. Магомедов ММ, Самотруева МА, Тюреньков ИН, Хлебцова ЕБ, Иггейсинов НГ. Влияние Фенотропила на активность каталазы в различных отделах коры головного мозга крыс линии wistar в условиях экспериментального стресса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2011;(5):77–78. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=1250>.
Magomedov MM, Samotrueva MA, Tyurenkov IN, Khlebtsova EB, Igeisinov NG. The effect of Phenotropil on catalase activity in various parts of the cerebral cortex of WISTA rats under experimental stress. *International Journal of Applied and Basic Research.* 2011;(5):77–78. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=1250>.
39. Самотруева МА, Серезникова ТК. Антиоксидантная активность сукцината фенотропила в условиях острого иммобилизационно-болевого стресса. *Международный журнал экспериментального образования.* 2011;(3):145. Режим доступа: <https://expeducation.ru/article/view?id=1281>.
Samotrueva MA, Serezhnikova TK. Antioxidant activity of phenotropil succinate under conditions of acute immobilization-pain stress. *International Journal of Experimental Education.* 2011;(3):145. (In Russ.) Available at: <https://expeducation.ru/article/view?id=1281>.
40. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА, Путилина МВ, Чучалин АГ. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):11–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(11):11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru

Результаты комбинированного лечения пациентов с острой люмбалгией

Е.Р. Баранцевич^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>, professorerb@mail.ru

П.Р. Камчатнов², <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>, pavkam7@gmail.com

Л.Р. Ахмадеева³, <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>, leila_ufa@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 169987, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. Острая дорсалгия является частой причиной обращения за амбулаторной медицинской помощью в России. Клиническая картина, как правило, представлена мышечно-тоническим и болевым синдромами. Наиболее частой по локализации формой дорсалгии является острая поясничная боль (люмбалгия).

Цель. Оценить эффективность применения препаратов Спаскупрель®, Траумель® С в комплексном лечении пациентов с острой поясничной болью в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Было проведено неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 110 амбулаторных пациентов в возрасте от 26 до 65 лет. Пациенты получали стандартную терапию с назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по требованию. В дополнение к этому пациенты 1-й группы получали препараты Спаскупрель® и Траумель® С, а 2-й группы – миорелаксанты центрального действия. Для оценки эффективности лечения были использованы визуально-аналоговая шкала (ВАШ) интенсивности боли и опросник Роланда – Морриса для оценки ограничения повседневной активности. Учитывались длительность обострения, потребность в дополнительном приеме НПВП, число случаев обострения болевого синдрома на протяжении 60 дней от начала участия в наблюдательном исследовании.

Результаты. На фоне лечения интенсивность боли по ВАШ статистически значимо снизилась (с 61,0 до 35,5 балла из 100 по ВАШ к 7-му дню и до 19,5 балла – к 14-му дню лечения в 1-й группе, с 61,2 до 41,1 и до 25,8 балла – во 2-й группе соответственно ($p < 0,05$)). Более быстрое уменьшение интенсивности боли по ВАШ по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в 1-й группе. Количество обострений на протяжении 2 мес. наблюдения оказалось меньше в 1-й группе ($p < 0,05$), также в 1-й группе оказалось меньше случаев потребности в дополнительном приеме НПВП ($p < 0,05$). Частота и тяжесть нежелательных явлений не отличались в двух группах.

Выводы. Более быстрое уменьшение интенсивности боли по ВАШ, снижение потребности в приеме НПВП отмечены в группе пациентов с острой дорсалгией, которые в дополнение к стандартной терапии НПВП применяли препараты Траумель® С и Спаскупрель®.

Ключевые слова: острая дорсалгия, люмбалгия, фармакотерапия, реальная клиническая практика, лечение, Траумель С, Спаскупрель

Благодарности. Спонсором исследования выступило общество с ограниченной ответственностью «Хеель Рус».

Для цитирования: Баранцевич ЕР, Камчатнов ПР, Ахмадеева ЛР. Результаты комбинированного лечения пациентов с острой люмбалгией. *Медицинский совет.* 2024;18(3):98–107. <https://doi.org/10.21518/ms2024-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Outcomes of combined treatment of patients with acute lumbodysnia

Evgenii R. Barantsevich^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>, professorerb@mail.ru

Pavel R. Kamchatnov, <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>, pavkam7@gmail.com

Leila R. Akhmadeeva, <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>, leila_ufa@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. Acute dorsalgia is a common reason to seek outpatient medical care in Russia. The clinical picture usually includes muscular-tonic and pain syndromes. The most common form of dorsalgia by localization is acute lumbar pain (lumbodysnia).

Aim. To evaluate the effectiveness of Spascuprel®, Traumeel S in the complex treatment of patients with acute lumbar pain in real-world clinical practice.

Materials and methods. We conducted a non-interventional, prospective, observational study of 110 outpatients aged 26 to 65 years. Patients received a standard on-demand therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In addition, Group 1 received Spascuprel® and Traumeel® C, and Group 2 received centrally acting muscle relaxants. The effectiveness of treatment was assessed using the visual analogue scale (VAS) of pain intensity and the limitations of various activities in daily living were measured using the Roland – Morris questionnaire. Consideration was given to the exacerbation duration, the need for additional intake of NSAIDs, and the number of cases of pain exacerbation within 60 days from the start of participation in the observational study.

Results. Under treatment, pain intensity showed statistically significant decreases in VAS scores (from 61.0 to 35.5 scores out of 100 according to VAS by Day 7 and to 19.5 scores by Day 14 of treatment in Group 1, from 61.2 to 41.1 and to 25.8 scores in Group 2, respectively ($p < 0.05$)). A more rapid decrease was observed in VAS pain intensity score from baseline in Group 1. Over 2-month observation period, group 1 had less exacerbations ($p < 0.05$) and fewer cases of need for additional intake of NSAIDs ($p < 0.05$). The frequency and severity of adverse events did not differ between two groups.

Conclusion. A more rapid decrease in VAS pain intensity scores and reduction in the need for NSAIDs were noted in the group of patients with acute dorsalgia who used Traumeel® C and Spascuprel® in addition to standard NSAID therapy.

Keywords: acute dorsalgia, lumbodinia, pharmacotherapy, real-world clinical practice, treatment, Traumeel S and Spascuprel

Acknowledgements. The study was sponsored by Heel Rus Limited Liability Company.

For citation: Barantsevich ER, Kamchatnov PR, Akhmadeeva LR. Outcomes of combined treatment of patients with acute lumbodinia. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):98–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-117>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность острой дорсалгии в популяции исключительно высока. Так, в 2019 г. в мире было зарегистрировано около 568 млн случаев поясничной боли (6 972,5 случая на 100 000 человек), что выводит данное состояние на первое место по утраченным годам жизни, скорректированным по нетрудоспособности [1, 2]. Острая поясничная боль (люмбалгия) широко распространена среди социально активного работающего населения [3]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в организованной когорте работников промышленного предприятия, частота вновь возникших случаев дорсалгии в течение года составила 20,7%, при этом 11,8% из них сопровождалась снижением физической активности и/или временной утратой трудоспособности [4]. Ретроспективный анализ распространенности различных типов болевых синдромов у пациентов, обратившихся в один из специализированных центров лечения боли, показал, что в подавляющем числе случаев (70,3%) пациенты предъявляли жалобы на боли в пояснице (люмбалгия) [5].

В терапии различных, прежде всего ноцицептивных, болевых синдромов широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. Они включены в клинические рекомендации по лечению пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами в области спины, обусловленными дегенеративными заболеваниями позвоночника [6, 7]. Действие НПВП реализуется через ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ). В отношении ЦОГ НПВП разделяют на четыре группы: селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы аспирина); неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП); преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, ацеклофенак); специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) [8]. На сегодняшний день установлено, что практически все НПВП обладают сопоставимым обезболивающим действием, которое не зависит

от принадлежности препарата к той или иной химической группе [9, 10]. Вследствие этого выбор конкретного лекарственного средства определяется профилем его безопасности и переносимости, рисками развития нежелательных явлений (НЯ) при его применении. Для неселективных НПВП – это в основном поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени, а для селективных – осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Анализ данных осложнений приема НПВП показал, что в США ежегодно ожидается 107 тыс. госпитализаций и 16 500 смертей вследствие жизнеугрожающих осложнений со стороны ЖКТ, ассоциированных с приемом НПВП. В Дании выявлено увеличение количества НПВП-ассоциированных язвенных поражений ЖКТ с 39% в 1993 г. до 53% в 2002 г. В свою очередь, кардиоваскулярные риски селективных НПВП были доказаны в 10 плацебо-контролируемых исследованиях, освещены в метаанализе более чем 700 работ с общим количеством пациентов около 300 тыс., а также в ряде эпидемиологических исследований [11, 12].

Миорелаксанты снижают патологическое мышечное напряжение, уменьшают боль, улучшают двигательные функции. При дорсалгии, сопровождающейся мышечным спазмом, включение миорелаксантов в схему терапии приводит к более быстрому регрессу боли, избыточного мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника [6, 13]. Для лечения острой дорсалгии в качестве эффективных миорелаксантов отмечают тизанидин, дантролен, диазепам, баклофен, толперизон, циклобензаприн, орфенадрин [9]. К числу неблагоприятных реакций, возникающих при приеме миорелаксантов, относятся избыточная сонливость, головокружение, мышечная слабость, артериальная гипотензия [14].

В лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами широко применяется биорегуляционная терапия (терапия многокомпонентными препаратами с низкими концентрациями активных веществ). В настоящее время для практического применения в терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, согласно

инструкции и регистрации в Государственном реестре лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации, используется многокомпонентный препарат Траумель® С в различных формах: раствор для инъекций, таблетки, капли и мазь для наружного применения¹. Компоненты препарата оказывают влияние на высвобождение провоспалительных цитокинов, которые играют ведущую роль в развитии и завершении воспаления. Исследование *in vitro* на культуре хондроцитов показало, что Траумель® С обладает способностью ингибировать активность металлопротеиназ, участвующих в процессах разрушения суставного хряща в различных моделях остеоартрита. В другом исследовании *in vitro* и *ex vivo* показано, что Траумель® С может играть роль в восстановлении нормальной иммунологической толерантности организма у пациентов с ревматоидным артритом [15]. Исследование на модели ранозаживления с применением высокоскоростного скрининга транскриптома подтвердило влияние препарата Траумель С на экспрессию генов факторов роста и белков пути тканевой регенерации в воспалительном каскаде, сокращение времени начала синтеза медиаторов репаративных процессов [16]. Особенностью действия препарата Траумель С является способность купировать воспалительный процесс без влияния на активность ЦОГ-2, что снижает риск присущих многим НПВП побочных эффектов [17, 18]. Оценка результатов применения препарата Траумель С в ходе проведенных исследований показала его эффективность, в частности, было продемонстрировано статистически значимое уменьшение выраженности болевого синдрома при оценке по ВАШ и снижение частоты рецидивов болевого синдрома [16].

Препарат Спаскупрель® предназначен для терапии спазмов поперечнополосатой мускулатуры². В ходе ранее опубликованного клинического исследования была показана его эффективность при купировании болевого синдрома у пациентов с люмбаго, скелетно-мышечной болью с очагами миоглоза, при болезненном напряжении трапециевидной мышцы. Большинство пациентов (69%) оценили эффект от монотерапии препаратом Спаскупрель® как «очень хороший» и «хороший», сопоставимое количество больных (70%) отметили его высокую эффективность при одновременном назначении с другими препаратами [19].

Цель исследования — оценить эффективность применения препаратов Траумель® С и Спаскупрель® в комплексном лечении пациентов с острой неспецифической люмбалгией в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведенное исследование имело дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного. В ходе исследования оценивали эффективность терапии, применяемой у амбулаторных пациентов с острым мышечно-тоническим болевым синдромом в пояснице в условиях реальной клинической практики в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга.

¹ Траумель® С. ГРЛС Пер. № ЛП-№(000269)-(PF-RU). Режим доступа: <https://grls.pharmportal.ru/grls/c1faa2b1-aedb-4f94-8267-0e31e18ee28b#dosageForms>.

² Спаскупрель®. ГРЛС Пер. № ЛП-№(000487)-(PF-RU). Режим доступа: <https://grls.pharmportal.ru/grls/b0f8a363-916e-4b18-88df-14a2d0a4227a#summary>.

В соответствии с протоколом исследования пациенты, соответствующие критериям включения/невключения и подписавшие информированное согласие, находились под наблюдением в течение 60 ± 5 дней после начала участия в данном исследовании (табл. 1). Данное исследование было начато 27 марта 2023 г. и завершено 13 ноября 2023 г. Статистическая обработка данных завершена в феврале 2024 г. Всего в исследование было включено 110 пациентов. Полностью участие в исследовании завершили 109 пациентов, один пациент выбыл из исследования (табл. 2). Причиной досрочного прекращения участия в исследовании была потеря связи с пациентом.

Наблюдательное исследование включало 2 периода:

1) период активного наблюдения в период лечения до 30 дней в зависимости от индивидуального плана лечения,

2) период наблюдения после окончания курса терапии до 60 ± 5 дней после включения в исследование.

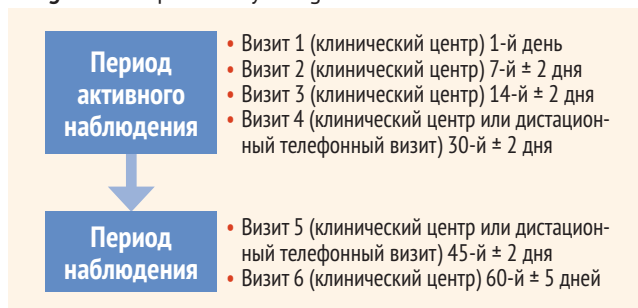
Исследование включало до 6 визитов для каждого пациента в зависимости от особенностей индивидуального плана обследования и наблюдения, устанавливаемого лечащим врачом-исследователем. Во время визитов наблюдения регистрировали результаты проведенных обследований, данные врачебного осмотра, результаты лабораторно-инструментальных обследований из первичной медицинской документации, проведенных в соответствии со стандартным планом ведения пациентов с острой поясничной болью с мышечно-тоническим синдромом (рис. 1).

Оценка болевого синдрома проводилась по ВАШ, которая представляла собой линию 10 см (100 мм), на которой пациенту предлагалось сделать отметку, соответствующую интенсивности боли, испытываемой в данный момент, пациент делал выбор между «нет боли» (0 мм) и «невыносимая боль» (100 мм). Далее измеряли расстояние между началом шкалы («нет боли») и отметкой пациента, сантиметры затем переводили в баллы (1 см = 10 мм = 10 баллам). Нарушение жизнедеятельности количественно оценивалось с применением опросника Роланда – Морриса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности». Пациент должен был отметить пункты, которые соответствовали его состоянию на момент заполнения опросника, затем подсчитывалось общее число отмеченных больным пунктов (максимальное количество 18 соответствовало наихудшим показателям жизнедеятельности в связи с болью в пояснице).

Нежелательные явления (НЯ) выявлялись по описаниям пациентов и результатам объективного осмотра

● **Рисунок 1.** Графическая схема исследования

● **Figure 1.** Graphic study design flowchart



врачом с оценкой общего состояния пациента, его артериального давления, частоты сердечных сокращений, состояния кожных покровов, костно-мышечного аппарата и классического неврологического осмотра. Сообщения о НЯ с клиническими проявлениями, серьезных и несерьезных, особых ситуациях регистрировали в индивидуальной регистрационной карте (ИРК) в течение всего периода наблюдения, с оценкой врачом степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая) и возможной связи с терапией (т. е. связанное или несвязанное).

Критерии включения в исследование:

1) Пациенты от 18 до 70 лет с деформирующей дорсопатией (M40-M42) или дорсалгией (M53-M54), сопровождающейся мышечно-тоническим синдромом.

2) Длительность болевого синдрома не более 6 нед.

3) Начало лечения болевого синдрома по данному случаю болей не более 3 дней до начала пациентом участия в наблюдательном исследовании.

4) Умеренная интенсивность болей при первичном обращении за медицинской помощью по данному случаю болей (по ВАШ от 40 до 70 мм).

5) Подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в наблюдательном исследовании и обработку персональных данных.

Критерии невключения в исследование:

1) Перенесенные операции на поясничном отделе позвоночника в течение последнего года.

2) Вторичный либо специфический характер болевого синдрома внизу спины (наличие врожденных аномалий, травм, локальных воспалительных и инфекционных поражений, новообразований позвоночника) по данным анамнеза.

3) Неврологические осложнения вертеброгенной патологии (радикулопатия, миелопатия, в т. ч. с нарушением функций тазовых органов).

4) Рецидивирующее течение болевого синдрома внизу спины в течение последних 6 мес.

5) Наличие в анамнезе злокачественных новообразований любой локализации, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в последние 5 лет.

6) Лечение глюкокортикостероидами в последние 2 мес.

7) Беременность, лактация.

Пациенты имели право в любое время и по любой причине отозвать свое согласие на сбор и использование их данных для исследования. Пациентов исключали из последующего наблюдения при прекращении или смене приема исследуемых схем терапии.

Все исследуемые препараты были назначены лечащим врачом в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата по схеме, принятой в клиническом центре и в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Лечащий врач, согласно рутинной клинической практике, нерандомизированно открыто (без маскирования/ослепления) назначал пациентам одну из нижеприведенных двух схем терапии:

Больные 1-й группы с 1-й по 14-й день лечения получали мелоксикам (7,5 мг 2 р/сут) по требованию, возможно было

проведение ступенчатой терапии: в остром периоде внутримышечное введение с последующим переходом на пероральную терапию в течение 2 нед.; Спаскупрель®, таблетки для рассасывания гомеопатические, 1 таблетка 3 раза в день до полного растворения во рту (при остром болевом синдроме допускалось применение по 1 таблетке каждые 15 мин до полного растворения во рту на протяжении не более 2 ч, далее по стандартной схеме) и Траумель® С по 2,2 мл, 5 внутримышечных инъекций (дни 1, 4, 7, 10, 14). В последующем с 15-го по 30-й день при наличии потребности пациенты могли получать мелоксикам по 7,5 мг/сут и/или Траумель С, таблетки для рассасывания гомеопатические, по 1 таблетке 3 раза в день до полного растворения во рту.

Пациенты 2-й группы с 1-го по 30-й день получали мелоксикам (7,5 мг 2 р/сут) по требованию, возможно было проведение ступенчатой терапии: в остром периоде внутримышечное введение с последующим переходом на пероральную терапию при необходимости и толперизон (150 мг 3 р/сут). Лечение прекращалось после купирования болевого синдрома до приемлемого, по мнению пациента, уровня.

Все лечебные и диагностические назначения выполняли только в соответствии с обычной практикой, принятой в исследовательском центре, и одобренными инструкциями по медицинскому применению лекарственного препарата. Участие в данном исследовании не влияло на применяемые у участников исследования лечебные и диагностические назначения. Назначение препарата дополнительно к базовой терапии или модификация существующей схемы лечения осуществлялась врачом согласно рутинной клинической практике. Общепринятая схема использования препаратов соответствовала зарегистрированной инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Предшествующей терапией считали применение пациентом любых противоболевых лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии до момента его включения в исследование. Сопутствующей терапией считали применение пациентом любых лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии на момент его включения в исследование. Данные о препаратах, используемых для предшествующей и сопутствующей терапии, включая название препарата, дозу, способ и частоту применения, даты начала и окончания терапии, вносили в первичную документацию и индивидуальную регистрационную карту.

Первичной конечной точкой при оценке эффективности терапии считали изменение интенсивности боли по ВАШ на 7-й и 14-й день от начала участия в наблюдательном исследовании по сравнению с исходным уровнем.

Вторичными конечными точками были приняты:

1) Изменение интенсивности боли по ВАШ на 30-й день от начала участия в наблюдательном исследовании по сравнению с исходным уровнем.

2) Изменение интенсивности боли по ВАШ на 60-й день от начала участия в наблюдательном исследовании по сравнению с исходным уровнем.

3) Изменение баллов по шкале ограничения повседневной активности пациента по опроснику Роланда – Морриса на 14, 30, 60-й дни от начала участия в наблюдательном исследовании по сравнению с исходным уровнем.

- **Таблица 1.** Описание процедур исследования
 ● **Table 1.** Description of the study procedures

Процедуры	Период активного наблюдения				Период наблюдения	
	Визит 1 (клинический центр)	Визит 2 (клинический центр)	Визит 3 (клинический центр)	Визит 4 (клинический центр или телефонный визит)	Визит 5 (клинический центр или телефонный визит)	Визит 6 (клинический центр)
	День 1	День 7 ± 2	День 14 ± 2	День 30 ± 2	День 45 ± 2	День 60 ± 5
Информированное согласие на обработку персональных данных	+					
Оценка критериев включения, невключения	+					
Оценка критериев исключения	+					
Сбор медицинского и фармакотерапевтического анамнеза	+					
Физикальное и неврологическое обследование	+	+	+	+		+
Сбор результатов проведенных исследований	+	+	+	+		+
Оценка по ВАШ	+	+	+	+		+
Заполнение опросника Роланда – Морриса	+	+	+	+		+
Выявление НЯ		+	+	+	+	+
Сбор данных по количеству случаев дополнительного приема НПВП по требованию		+	+	+	+	+
Сбор данных по обострениям заболевания						+

- **Таблица 2.** Распределение пациентов
 ● **Table 2.** Disposition of patients

Распределение пациентов	2-я группа	1-я группа	Всего
Статус пациента			
Включен в исследование	55 (100,0%)	55 (100,0%)	110 (100,0%)
Досрочно выбыл из исследования	0 (0,0%)	1 (1,8%)	1 (0,9%)
Завершил исследование полностью	55 (100,0%)	54 (98,2%)	109 (99,1%)

Примечание. Проценты указаны относительно количества включенных в исследование пациентов в соответствующей группе.

4) Количество рецидивов заболевания на 60-й день от начала участия в наблюдательном исследовании.

5) Количество случаев дополнительного приема обезболивающих НПВП по требованию в течение 60 дней от начала участия в наблюдательном исследовании.

В **табл. 1** описаны процедуры исследования, проведенные в течение 6 визитов, предусмотренных дизайном исследования.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам и анамнезу, включая предшествовавшую терапию (**табл. 3–6**).

Сопутствующая терапия по поводу имеющихся соматических заболеваний проводилась у 28 (50,9%) пациентов 1-й группы (остальным пациентам не потребовалась) и у 54 (98,2%) – 2-й группы.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе проведения исследования, проводилась с использованием

- **Таблица 3.** Демографические характеристики. Полная анализируемая совокупность

- **Table 3.** Demographic characteristics. Full analysis set

Демографические характеристики	2-я группа (n = 55)	1-я группа (n = 55)
Возраст, лет		
Среднее (СО)	44,9 (7,8)	46,5 (8,7)
95% ДИ для среднего	42,8–47,0	44,1–48,8
Me	48,0	46,0
Q1; Q3	40,0; 50,0	42,0; 52,0
мин.; макс.	26; 61	27; 65
Пол		
Мужской	26 (47,3%)	23 (41,8%)
Женский	29 (52,7%)	32 (58,2%)
Раса		
Европеоидная	55 (100,0%)	55 (100,0%)
Другая	0	0

специализированного программного обеспечения SAS (версия 9.4). Разработка плана статистического анализа была завершена до закрытия базы данных. Все непрерывные (количественные) показатели были представлены в виде следующих параметров описательной статистики: количество доступных наблюдений и пропущенных значений, среднее арифметическое и стандартное отклонение, 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего арифметического, медиана, межквартильный размах, минимум и максимум.

Все порядковые, категориальные и качественные показатели представлены в виде следующих параметров описательной статистики: количество доступных наблюдений и пропущенных значений, абсолютная и относительные

● **Таблица 4.** Медицинский анамнез. Полная анализируемая совокупность

● **Table 4.** Demographic characteristics. Full analysis set

Анамнез	2-я группа (n = 55)	1-я группа (n = 55)
Лечение болевого синдрома		
Да	16 (29,1%)	16 (29,1%)
Нет	39 (70,9%)	39 (70,9%)
Аллергологический анамнез		
Отягощен	0	0
Не отягощен	55 (100,0%)	55 (100,0%)

● **Таблица 5.** Предшествующие заболевания. Полная анализируемая выборка (n, %)

● **Table 5.** Medical history. Full analysis set

Перенесенные заболевания	2-я группа (n = 55)	1-я группа (n = 55)
Всего	3 (5,5%)	10 (18,2%)
Хирургические и медицинские процедуры	2 (3,6%)	8 (14,5%)
Аппендэктомия	0	4 (7,3%)
Холецистэктомия	1 (1,8%)	2 (3,6%)
Тонзиллэктомия	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Флебэктомия	0	1 (1,8%)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	1 (1,8%)	2 (3,6%)
Перелом большеберцовой кости	0	1 (1,8%)
Перелом малоберцовой кости	0	1 (1,8%)
Перелом малоберцовой и большеберцовой костей	1 (1,8%)	0

● **Таблица 6.** Сопутствующие заболевания. Полная анализируемая выборка (n, %)

● **Table 6.** Concomitant diseases. Full analysis set (n, %)

Сопутствующие заболевания	2-я группа (n = 55)	1-я группа (n = 55)
Всего	1 (1,8%)	4 (7,3%)
Нарушения со стороны сосудов	0	3 (5,5%)
Гипертензия	0	3 (5,5%)
Нарушения со стороны сердца	0	1 (1,8%)
Ишемия миокарда	0	1 (1,8%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (1,8%)	0
Хронический холецистит	1 (1,8%)	0

частоты (количество наблюдений и процент от общей популяции либо от количества доступных наблюдений). Изменение интенсивности боли по ВАШ и изменение баллов по шкале ограничения повседневной активности пациента по опроснику Роланда – Морриса было проанализировано с помощью линейных моделей смешанных эффектов с повторными измерениями. При анализе изменения баллов по шкале ограничения повседневной активности пациента по опроснику Роланда – Морриса по вторичной конечной точке на 14, 30, 60-й дни от начала участия в наблюдательном исследовании применяли поправку Бонферрони для коррекции на множественность сравнений. В соответствии с концепцией Estimand для первичной конечной точки был проведен анализ чувствительности с исключением пациентов, досрочно завершивших исследование. Во всех тестах, кроме оценки вторичной конечной точки (ВКТ) №3, был использован двусторонний уровень значимости 5% (0,05), отвечающий одностороннему уровню значимости 2,5% (0,025) и двусторонним 95%-ным доверительным интервалам. При анализе по ВКТ №3 с учетом поправки Бонферрони для коррекции на множественность сравнений применяемый критический уровень значимости составил $\alpha = 0,05/3 = 0,0167$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был проведен анализ изменения интенсивности боли по шкале ВАШ на 7-й и 14-й день от начала участия в наблюдательном исследовании по сравнению с исходным уровнем. Базовым уровнем считалось измерение на визите 1 в полной анализируемой совокупности. Изменение баллов по ВАШ представлено с помощью описательной статистики. Анализ различий между схемами лечения был проведен в линейной модели смешанных эффектов с повторными измерениями. Различия между схемами лечения оценивали по отклонениям параметров модели в 1-й и 2-й группах.

Уменьшение интенсивности боли по шкале ВАШ в 1-й группе было статистически более значимым, чем во 2-й: наклон относительно 2-й группы был меньше 0 и составил $0,47 \pm 0,15$ (95% ДИ $-0,77 - -0,17$), уровень значимости для наклона относительно 2-й группы $p < 0,05$. Основной анализ динамики изменения интенсивности боли по ВАШ в линейной модели смешанных эффектов показал статистически значимое уменьшение этого показателя во 2-й группе с течением времени (наклон во 2-й группе был меньше 0 и составил $2,61 \pm 0,11$ (95% ДИ $-2,82 - -2,39$), уровень значимости для наклона во 2-й группе $p \leq 0,05$).

Так как на исходном уровне в 1-й группе сдвиг относительно 2-й группы был статистически незначимым ($p > 0,05$), то описанные выше результаты свидетельствуют о статистически значимо более быстром уменьшении интенсивности боли по шкале ВАШ с течением времени у пациентов 1-й группы на 7-й и 14-й дни от начала исследования.

Так как исходно отличия между группами не носили статистически значимого характера ($p \geq 0,05$), результаты анализа чувствительности оценки по первичной конечной точке, проведенного в полной анализируемой совокупности с исключением пациентов, досрочно завершивших

исследование, подтвердили выводы основного анализа о статистически значимо более быстром уменьшении интенсивности боли по ВАШ с течением времени у пациентов 1-й группы на 1 на 7 и 14-й день от начала участия в наблюдательном исследовании по сравнению с исходным уровнем.

В табл. 7 приведены данные по интенсивности боли по ВАШ на 7-й и 14-й день от начала участия в нашем наблюдательном исследовании по сравнению с исходным уровнем.

Обращает на себя внимание статистически значимое более быстрое уменьшение интенсивности боли по ВАШ по сравнению с исходным уровнем на 7-й и 14-й дни у пациентов 1-й группы. Эффект от проводимой терапии оказался статистически более значимо выраженным у пациентов 1-й группы, о чем свидетельствовало меньшее число обострений на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$), а также меньшая потребность в дополнительном приеме НПВП.

Обе схемы лечения показали благоприятный профиль безопасности. Все зарегистрированные в исследовании НЯ не имели связи с проводимой терапией и относились к нарушениям со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

■ боль со стороны спины (исходный термин «усиление боли в спине») у 6 (10,9%) пациентов и спинальная боль (исходный термин «усиление боли в поясничном отделе позвоночника») у 1 (1,8%) пациента в группе со схемой лечения 1;

■ боль со стороны спины (исходные термины «усиление боли в пояснице после физической нагрузки», «усиление боли в пояснице», «усиление боли в спине») у 17 (30,9%) пациентов и спинальная боль (исходный термин «усиление боли в поясничном отделе позвоночника») у 5 (9,1%) пациентов в группе со схемой лечения 2.

Не установлено статистически значимых отличий частоты НЯ между группами больных (табл. 8). Несколько большее их количество было зарегистрировано у пациентов 2-й группы. Ни при одной из схем лечения у пациентов не было зарегистрировано НЯ, связанных с патологией ЖКТ и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Острые скелетно-мышечные (неспецифические) дорсалгии являются предметом длительных дискуссий и множества публикаций в разных странах мира, имеются веские Кохрановские обзоры, подтверждающие определенную эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов различной степени, а также свидетельствующие о недоказанной эффективности целого ряда медикаментозных и немедикаментозных методов их лечения [20–25]. Однако на сегодня нет «золотого стандарта» лечения для этой многочисленной группы пациентов, который удовлетворял бы требованиям быстрого, безопасного и действенного подхода к снятию боли.

В связи с этим нами было проведено описанное в данной работе исследование, которое может дополнить

● Таблица 7. Данные по интенсивности боли по ВАШ

● Table 7. VAS pain intensity scores

Визиты	2-я группа (n = 55)		1-я группа (n = 55)	
	Значение	Изменение	Значение	Изменение
Визит 1: день 1				
Среднее (CO)	61,18 (5,27)		61,00 (5,88)	
95% ДИ для среднего	59,76–62,61		59,41–62,59	
Медиана	60,0		60,0	
Q1; Q3	60,0; 65,0		60,0; 65,0	
мин.; макс.	50; 70		50; 70	
Визит 2: день 7				
Среднее (CO)	41,09 (9,61)	-20,09 (8,19)	35,51 (8,34)	-25,49 (8,03)
95% ДИ для среднего	38,49–43,69	-22,31... -17,88	33,25–37,76	-27,66... -23,32
Медиана	40,0	-20,0	35,0	-25,0
Q1; Q3	35,0; 50,0	-25,0; -15,0	30,0; 40,0	-30,0; -20,0
мин.; макс.	25; 65	-35; 0	3; 50	-57; -10
Визит 3: день 14				
Среднее (CO)	25,82 (9,71)	-35,36 (9,27)	19,54 (8,59)	-41,48 (10,08)
95% ДИ для среднего	23,19–28,44	-37,87... -32,86	17,19–21,88	-44,23... -38,73
Медиана	30,0	-40,0	20,0	-40,0
Q1; Q3	20,0; 30,0	-40,0; -30,0	15,0; 20,0	-50,0; -35,0
мин.; макс.	10; 60	-55; -10	0; 45	-60; -15
Визит 4: день 30				
Среднее (CO)	5,49 (8,33)	-55,69 (7,09)	1,02 (4,05)	-60,00 (7,07)
95% ДИ для среднего	3,24–7,74	-57,61... -53,77	-0,09–2,12	-61,93... -58,07
Медиана	0,0	-60,0	0,0	-60,0
Q1; Q3	0,0; 10,0	-60,0; -50,0	0,0; 0,0	-65,0; -55,0
мин.; макс.	0; 20	-68; -40	0; 25	-70; -35
Визит 6: день 60				
Среднее (CO)	0,55 (2,99)	-60,64 (5,86)	0,37 (1,91)	-60,65 (6,30)
95% ДИ для среднего	-0,26–1,35	-62,22... -59,05	-0,15–0,89	-62,37... -58,93
Медиана	0,0	-60,0	0,0	-60,0
Q1; Q3	0,0; 0,0	-65,0; -60,0	0,0; 0,0	-65,0; -55,0
мин.; макс.	0; 20	-70; -40	0; 10	-70; -50

● **Таблица 8.** Обзор нежелательных явлений. Совокупность безопасности

● **Table 8.** Overview of adverse events. Safety analysis set

НЯ	2-я группа (n = 55) m n (%)	1-я группа (n = 55) m n (%)	Всего (n = 110) m n (%)
НЯ	27; 22 (40,0%)	9; 7 (12,7%)	36; 29 (26,4%)
Серьезные НЯ	0	0	0
Степень тяжести			
Легкая	27; 22 (40,0%)	9; 7 (12,7%)	36; 29 (26,4%)
Средняя	0	0	0
Тяжелая	0	0	0
Связь с приемом препарата Траумель® С			
Не связано	1; 1 (1,8%)	9; 7 (12,7%)	10; 8 (7,3%)
Связь с приемом препарата Спаскупрель®			
Не связано	2; 2 (3,6%)	9; 7 (12,7%)	11; 9 (8,2%)
Связь с приемом НПВП			
Связано	0	0	0
Связь с приемом миорелаксантов			
Связано	0	0	0

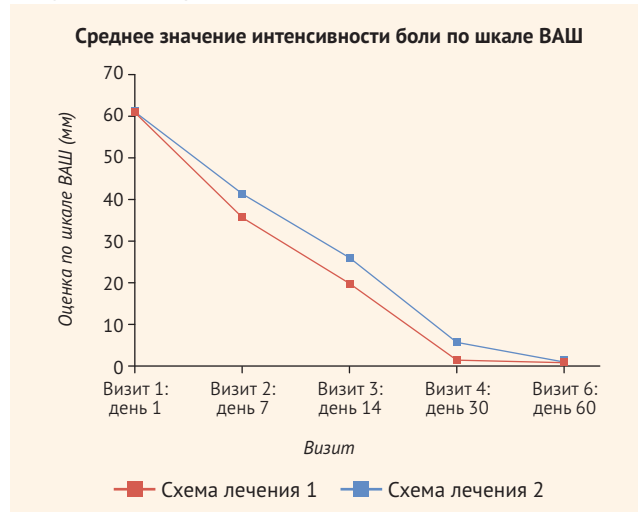
принятые на сегодня методы помощи таким пациентам с использованием давно существующих в мире и зарегистрированных в России как лекарственные средства препаратов, содержащих природные компоненты в малых дозах.

Результаты проведенного исследования показали, что, если при острой люмбалгии дополнительно используются Траумель® С и Спаскупрель®, быстрее ослабевают болевой синдром по данным ВАШ и уменьшаются вызванные болью нарушения функциональной активности, оцениваемые по опроснику Роланда – Морриса (рис. 2, 3).

В одном из последних систематических обзоров, посвященных оптимизации ведения пациентов с острой неспецифической люмбалгией в клинической практике, отмечается важная роль информирования пациентов о благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности сохранения физической и социальной активности, избегании постельного режима [26]. Положительный эффект в наблюдаемой нами группе пациентов во многом был вызван тем, что мы использовали эти основные нелекарственные методы ведения пациентов с острой неспецифической люмбалгией. При острой неспецифической люмбалгии в качестве обезболивающих средств наиболее часто используются НПВП, уменьшение длительности приема которых снижает риски НЯ. В качестве дополнительных обезболивающих средств могут использоваться те лекарственные средства, эффективность которых доказана при острой неспецифической люмбалгии и которые имеют низкую частоту НЯ [26]. Результаты проведенного исследования показали благоприятный

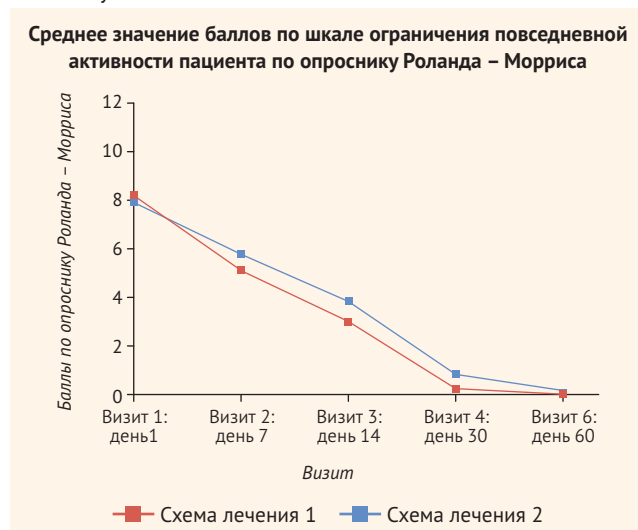
● **Рисунок 2.** Среднее значение интенсивности боли по шкале ВАШ. Полная анализируемая совокупность

● **Figure 2.** Average VAS pain intensity score. Full analysis set



● **Рисунок 3.** Среднее значение баллов по шкале ограничения повседневной активности пациента по опроснику Роланда – Морриса. Полная анализируемая совокупность

● **Figure 3.** Average score according to the Limitations in Daily Activities Scale using Roland - Morris Questionnaire. Full analysis set



профиль безопасности Траумеля С и Спаскупреля, прием препаратов не приводил к увеличению числа НЯ. Более того, применение в комплексной терапии острой неспецифической люмбалгии Траумеля С и Спаскупреля снижало потребность в дополнительном приеме противовоспалительных препаратов, НПВП. Поэтому полученные данные указывают на целесообразность применения Траумеля С и Спаскупреля для уменьшения длительности приема НПВП и снижения риска связанных с их приемом осложнений. Часть наблюдаемых пациентов в качестве обезболивания принимали только Траумель® С и Спаскупрель®. Нам представляется обоснованным их использование в качестве единственного анальгетика при острой люмбалгии в группе пациентов, которые имеют высокий риск НЯ от применения НПВП.

Большое значение при ведении пациентов с острой неспецифической люмбалгией имеет предупреждение

повторных обострений, что основывается на информировании пациентов об избегании чрезмерных статических и физических нагрузок, использовании после ослабления боли регулярных лечебных упражнений [26]. Относительно низкая частота повторных обострений в наблюдаемой нами группе пациентов во многом была вызвана тем, что мы использовали эти методы для профилактики рецидивов. Результаты проведенного исследования показали, что применение в комплексной терапии Траумель С и Спаскупреля оказывает профилактический эффект, снижая число обострений на протяжении последующих 2 мес. Поэтому использование Траумель С и Спаскупреля позволяет в дополнение к основным нелекарственным методам снизить риск рецидивов поясничной боли.

Предпочтения пациента имеют веское значение во всем мире при подборе индивидуальной траектории помощи ему. В различных странах мира, включая Россию, все больше пациентов ставят вопрос о безопасности назначаемой фармакотерапии и доказательствах об эффективности препаратов, содержащих только растительные компоненты. Поэтому представленное исследование может быть полезно врачам, работающим в условиях реальной клинической практики, для принятия решений по назначению лекарственных средств, вошедших и не вошедших в Национальные клинические рекомендации [27].

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение в схеме стандартного лечения пациентов с острой дорсалгией препаратов Траумель® С и Спаскупрель® позволяет добиться более быстрого купирования болевого синдрома. Эффект комбинированной терапии оказывается более стойким, о чем свидетельствует меньшее число обострений на протяжении двух месяцев наблюдения, а также меньшая потребность в дополнительном приеме противовоспалительных препаратов. Существенных отличий частоты НЯ при добавлении к основной терапии препаратов Траумель® С и Спаскупрель® не выявлено.

В декабре 2023 г. Министерством здравоохранения России утверждены клинические рекомендации для помощи пациентам со скелетно-мышечными (неспецифическими) болями в нижней части спины, в связи с чем подходы к назначению терапии таким пациентам стали унифицированными. Результаты данной работы могут дополнить существующие клинические рекомендации для пациентов, требующих персонифицированного подхода для ускорения регресса болевого синдрома.

Поступила / Received 22.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2024
Принята в печать / Accepted 21.02.2024

Список литературы / References

- de Luca K, Tavares P, Yang H, Hurwitz E, Green B, Dale H. Spinal Pain, Chronic Health Conditions and Health Behaviors: Data from the 2016–2018 National Health Interview Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(7):5369. <https://doi.org/10.3390/ijerph20075369>.
- Zemedikun D, Kigizi J, Wynne-Jones G, Guariglia A, Roberts T. Methodological considerations in the assessment of direct and indirect costs of back pain: A systematic scoping review. *PLoS ONE*. 2021;16(5):e0251406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251406>.
- Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;(3-4):10–14. Режим доступа: <https://painrussia.ru/upload/iblock/913/913cada7424560a8819fd86071192abc.pdf>. Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegina AV. Results of the open multicenter study «MERIDIAN» to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and the therapeutic preferences of doctors. *Russian Journal of Pain*. 2012;(3-4):10–14. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/upload/iblock/913/913cada7424560a8819fd86071192abc.pdf>.
- Амирова ТХ, Губанов РА, Ахметов ИИ, Егорова ЭС, Хисматова ЗФ, Фатхутдинова ЛМ. Эпидемиология и факторы риска производственно обусловленных поясничных болей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;17(1):4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-4-12>. Amirova TKh, Gubanov RA, Akhmetov II, Egorova ES, Hismatova ZF, Fatkhutdinova LM. Epidemiology and risk factors of work-related low back pain. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2018;17(1):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-4-12>.
- Хиновкер ВВ, Юшкова ВВ, Федоров ДА. Демографические характеристики пациентов центра лечения боли. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2019;13(1-4):10–16. Режим доступа: <https://rjraap.com/1993-6508/article/view/43859>. Khinovker VV, Yushkova VV, Fedorov DA. Demographic characteristics of the center for pain treatment. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2019;13(1-4):10–16. (In Russ.) Available at: <https://rjraap.com/1993-6508/article/view/43859>.
- Каратеев АЕ, Лила АМ, Дыдыкина ИС, Камчатнов ПР, Мазуренко СО, Наприенко МВ. Персонификация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года. *Медицинский совет*. 2018;(18):76–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-76-84>. Karateev AE, Lila AM, Dydykina IS, Kamchatnov PR, Mazurenko SO, Naprienko MV. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-76-84>.
- Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, Баранцевич ЕР. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). *Терапия*. 2023;(1):7–22. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.7-22>. Lila AM, Alekseyeva LI, Taskina YEA, Mazurov VI, Martynov AI, Barantsevich, Clinical recommendations (draft) for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (therapists, general practitioners). *Therapy*. 2023;(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.7-22>.
- Самарцев ИН, Живолупов СА, Нажмудинов РЗ. Идентификация нестероидных противовоспалительных средств как основа концепции необходимости соотношения эффективности и рисков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):124–131. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121124>. Samartsev IN, Zhivolupov SA, Nazhmudinov RZ. Identification of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a necessity basis of effectiveness and risk correlation conception. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121124>.
- Яхно НН, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Быков ЮН, Волкова ЛИ, Девликамова ФИ. Циклобензаприн: новые возможности фармакотерапии боли в спине. Заключение Совета экспертов. *Российский журнал боли*. 2023;21(1):88–94. <https://doi.org/10.17116/pain20232101188>. Yakhno NN, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Bykov YuN, Volkova LI, Devlitkamova FI. Cyclobenzaprine: new option for pharmacological therapy of back pain. Expert panel opinion. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(1):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20232101188>.
- Камчатнов ПР. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28–33. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610128-33>. Kamchatnov PR. Improvement of the efficacy and safety of the treatment of patients with low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610128-33>.

11. Zak MY, Klymenko MO, Iakovenko NO, Grischenko GV. Medico-social value of osteoarthritis. secondary prevention and treatment of osteoarthritis in comorbidity with chronic gastritis. *Wiad Lek.* 2019;72(5):1064–1067. Available at: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/01/WL-5-cz-II-2019.pdf>.
12. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127–1146. <https://doi.org/10.1007/BF03261999>.
13. Королев АА. Выбор фармакологической терапии при спастическом мышечном гипертонусе. *Лечащий врач.* 2013;(2):82. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435631>.
14. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, Shaheed CA, Leandro A Calazans Nogueira, Simic M. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drugs prescribed osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(11):2345–2358. <https://doi.org/10.1002/acr.25157>.
15. Conforti A, Bertani S, Metelmann H, Chirumbolo S, Lussignoli S, Bellavite P. Experimental studies of the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation. *Biological Therapy*. 1997;15:28–31. Available at: https://www.researchgate.net/publication/312984695_Experimental_studies_of_the_anti-inflammatory_activity_of_a_homeopathic_preparation.
16. Laurent G, Seilheimer B, Tackett M, Zhou J, Shtokalo D, Vyatkin Y. THU0007 Deep sequencing transcriptome analysis of the effect of trauma versus diclofenac therapeutic action in wound healing. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:202. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.4964>.
17. Porozov S, Cahalon L, Weiser M, Branski D, Lider O, Oberbaum M. Inhibition of IL-1beta and TNF-alpha secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S. *Clin Dev Immunol.* 2004;11(2):143–149. <https://doi.org/10.1080/10446670410001722203>.
18. St Laurent G, Seilheimer B, Tackett M, Zhou J, Shtokalo D, Vyatkin Y. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci.* 2017;4:57. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00057>.
19. Weiser M, Reus V. Treating Spasmodic Conditions with Spascupreel. *Biologische Medizin.* 2000;29(1):14–17. Available at: <https://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/34%20-%20Treating%20Spasmodic%20Conditions%20with%20Spascupreel.pdf>.
20. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD013581. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>.
21. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(17):1978–1992. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000090503.38830.AD>.
22. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, Lee H, Rizzo RR, Bagg MK. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD013815. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013815.pub2>.
23. Chou R, Pinto RZ, Fu R, Lowe RA, Henschke N, McAuley JH. Systemic corticosteroids for radicular and non-radicular low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;10(10):CD012450. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012450.pub2>.
24. Ijzelenberg W, Oosterhuis T, Hayden JA, Koes BW, van Tulder MW, Rubinstein SM. Exercise therapy for treatment of acute non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD009365. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009365.pub2>.
25. Almeida MO, Narciso Garcia A, Menezes Costa LC, van Tulder MW, Lin CC, Machado LA. The McKenzie method for (sub)acute non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD009711. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009711.pub2>.
26. Zaina F, Côté P, Cancelliere C, Di Felice F, Donzelli S, Rauch A et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Persons With Non-specific Low Back Pain With and Without Radiculopathy: Identification of Best Evidence for Rehabilitation to Develop the WHO's Package of Interventions for Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023;104(11):1913–1927. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.02.022>.
27. Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Ачкасов ЕЕ, Баранцевич ЕР, Барулин АЕ, Бахтадзе МА и др. *Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины: клинические рекомендации.* 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/778_1#doc_a1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Р. Ахмадеева

Концепция и дизайн исследования – Е.Р. Баранцевич, П.Р. Камчатнов

Написание текста – Е.Р. Баранцевич, П.Р. Камчатнов, Л.Р. Ахмадеева

Сбор и обработка материала – Л.Р. Ахмадеева

Обзор литературы – Л.Р. Ахмадеева

Анализ материала – Л.Р. Ахмадеева

Редактирование – Е.Р. Баранцевич, П.Р. Камчатнов, Л.Р. Ахмадеева

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Р. Баранцевич, П.Р. Камчатнов, Л.Р. Ахмадеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Leila R. Akhmadeeva

Study concept and design – Evgenii R. Barantsevich, Pavel R. Kamchatnov

Text development – Leila R. Akhmadeeva, Evgenii R. Barantsevich, Pavel R. Kamchatnov

Collection and processing of material – Leila R. Akhmadeeva

Literature review – Leila R. Akhmadeeva

Material analysis – Leila R. Akhmadeeva

Editing – Leila R. Akhmadeeva, Evgenii R. Barantsevich, Pavel R. Kamchatnov

Approval of the final version of the article – Leila R. Akhmadeeva, Evgenii R. Barantsevich, Pavel R. Kamchatnov

Информация об авторах:

Баранцевич Евгений Робертович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; professorerb@mail.ru

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 169987, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pavkam7@gmail.com

Ахмадеева Лейла Ринатовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; leila_ufa@mail.ru

Information about the authors:

Evgenii R. Barantsevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; professorerb@mail.ru

Pavel R. Kamchatnov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pavkam7@gmail.com

Leila R. Akhmadeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; leila_ufa@mail.ru

Эффективный комплексный подход к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и болями других локализаций

В.А. Головачева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoxo.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); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Боль в нижней части спины (БНЧС) – серьезная проблема для здравоохранения во всем мире. В связи с увеличением продолжительности жизни число людей с БНЧС увеличится в ближайшие десятилетия. БНЧС – основная причина снижения работоспособности и производительности в мире, поэтому обучение неврологов, терапевтов, врачей общей практики правильно и своевременно диагностировать БНЧС, эффективно лечить пациентов с БНЧС спины является социально и экономически значимой задачей для медицинской практики. Описан клинический случай успешного ведения пациентки с БНЧС. Представлен современный, четкий и эффективный подход к диагностике и лечению скелетно-мышечной БНЧС. Продemonстрированы типичные коморбидные нарушения и факторы, которые способствуют хронизации болевого синдрома. В лечении пациентки применялся комплексный подход, включающий образовательные беседы о заболевании, кинезиотерапию, фармакотерапию в форме курса нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) в течение 10 дней. Препаратом выбора стал Нимесил (нимесулид), обладающий доказанной эффективностью и безопасностью в терапии скелетно-мышечных болей. Важно отметить, что нимесулид был назначен пациентке с первых дней лечения, одновременно с началом занятий по кинезиотерапии. На фоне фармакотерапии у пациентки наблюдалось быстрое облегчение болевого синдрома, что способствовало формированию приверженности к рекомендациям по повышению физической активности и к занятиям по кинезиотерапии. К 10-му дню терапии пациентка сообщила о значимом снижении болевого синдрома. Через 1,5 мес. лечения боль регрессировала, нормализовалась повседневная активность. Представленный подход к терапии позволяет относительно быстро помочь пациентам с БНЧС, а наблюдение за пациенткой в течение 6 мес. показало устойчивость достигнутого терапевтического эффекта.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, люмбоишалгия, скелетно-мышечная боль, диагностика, лечение, кинезиотерапия, лечебная гимнастика, фармакотерапия, нимесулид, нестероидные противовоспалительные средства, НПВС

Для цитирования: Головачева ВА, Головачева АА. Эффективный комплексный подход к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и болями других локализаций. *Медицинский совет*. 2024;18(3):108–116. <https://doi.org/10.21518/ms2024-139>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An effective complex approach to the management of patients with chronic musculoskeletal low back pain and pains in other body sites

Veronika A. Golovacheva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoxo.veronica@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

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

Abstract

Low back pain (LBP) is a major public health problem globally. As life expectancy increases, the number of people with LBP will further increase in the coming decades. LBP is the leading cause of work productivity and activity impairment worldwide, therefore training of neurologists, primary care physicians, and general practitioners for timely and accurate diagnosis of LBP, as well as effective treatment of patients with LBP is an economically and socially significant challenge for medical practice. The clinical case describes the successful management of a female patient with LBP. It provides a modern, clear and effective approach to the diagnosis and treatment of musculoskeletal LBP. The typical comorbid disorders and factors that contribute to the pain syndrome chronicity are presented. The female patient was treated using a complex approach that included disease awareness conversations, kinesiotherapy, and pharmacotherapy in the form of a 10-day nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) course. Nimesil (nimesulide) with proven efficacy and safety in the treatment of musculoskeletal pain has become a drug of choice. It should be noted that nimesulide was prescribed to the patient from the first days of treatment concurrently with the beginning of a training course in kinesiology. The patient experienced a rapid pain relief while taking pharmacotherapy, which played an important role in supporting adherence to recommendations for increasing physical activity and taking training courses.

in kinesiology. The patient reported a significant decrease in pain on Day 10. After 1.5-month treatment, the pain regressed and she returned to her normal daily activities. The presented approach to therapy allows to provide LBP patients with a relatively fast pain relief, and the 6-month follow up period demonstrated sustainability of the therapeutic effect achieved.

Keywords: lower back pain, lumbago, musculoskeletal pain, diagnosis, treatment, kinesiotherapy, therapeutic gymnastics, pharmacotherapy, nimesulide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA. An effective complex approach to the management of patients with chronic musculoskeletal low back pain and pains in other body sites. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-139>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) – это боль, которая анатомически локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками [1]. В практической деятельности БНЧС – одна из самых частых жалоб у пациентов, обратившихся на прием к неврологу или терапевту [2].

БНЧС – расстройство, которое с каждым годом прогрессивно увеличивается по распространенности среди населения. Авторы исследования, проведенного в 195 странах в период с 1990 по 2017 г., оценивали распространенность заболеваний и нетрудоспособности по 354 заболеваниям. Снижение уровня смертности с 1990 по 2016 г. привело к увеличению продолжительности жизни и в связи с этим – к увеличению распространенности несмертельных инвалидизирующих заболеваний. Было выяснено, что БНЧС – основная причина снижения трудоспособности во всем мире и основная причина инвалидизации в 126 странах [3]. Систематический обзор распространенности БНЧС, включивший 165 общепопуляционных исследований в период с 1980 по 2009 г. из 54 стран, показал, что БНЧС является серьезной проблемой во всем мире. Средняя распространенность БНЧС составила 11,9%, а средняя распространенность за 1 мес. – 23,3%. Наибольшая распространенность БНЧС (от 28 до 42%) выявлена у людей в возрасте от 40 до 69 лет, причем чаще всего БНЧС встречается у женщин среднего и старшего возраста. Авторы сделали вывод, что по мере старения населения число людей с БНЧС, вероятно, значимо увеличится в ближайшее десятилетие [4]. В связи с этим правильная диагностика и эффективное лечение БНЧС являются социально значимыми задачами для практической медицины.

В 90–95% случаев БНЧС является скелетно-мышечной. Анатомические источники скелетно-мышечной БНЧС – мышцы, фасции и связки [5, 6]. По данным нейроортопедического осмотра у пациентов с БНЧС выявляется напряжение и болезненность глубоких мышц спины (многораздельных, мышц-вращателей, которые являются составляющей частью поперечно-остистой мышцы) и поверхностных мышц (длиннейших, остистых и подвздошно-реберных мышц, которые составляют мышцы, выпрямляющие позвоночник) [7]. Важную роль в развитии и поддержании БНЧС играет дисфункция крестцово-подвздошных сочленений. Это связано с особенностями строения крестцово-подвздошного сустава, который состоит из дорзальных и вентральных

связок и суставной капсулы. Связки и суставная капсула крестцово-подвздошного сустава пронизаны тонкими волокнами, проводящими болевую чувствительность, и содержат множество ноцицепторов. БНЧС развивается при микротравматических повреждениях крестцово-подвздошных сочленений на фоне длительных статических поз, неправильных положений при сидении за компьютером, неловких движений, гиподинамии, избыточной массы тела и могут быть источником боли в нижней части спины [8]. Дисфункция фасеточных суставов – еще одна важная и распространенная среди пациентов причина скелетно-мышечной БНЧС. Роль фасеточных суставов заключается в ограничении движений позвоночника. Фасеточные суставы склонны к дегенеративным изменениям, что приводит к нарушению нормального функционирования скелетно-мышечного аппарата и развитию БНЧС [9]. Скелетно-мышечная БНЧС может возникать из-за чрезмерных для пациента нагрузок, растяжений или микроразрывов мышечно-связочного аппарата. При скелетно-мышечной БНЧС развивается диффузный или локальный мышечный спазм, который при нейроортопедическом осмотре выявляется в виде триггерных болевых точек и болевых тяжей. В 10% случаев скелетно-мышечная БНЧС приобретает хроническое течение, т. е. длится более 12 нед. [1]. Хронизация болевого синдрома происходит под воздействием «желтых флагов» – факторов и нарушений, способствующих трансформации болевого синдрома из острого в хронический. К «желтым флагам» относятся катастрофизация боли, неправильные негативные представления пациента о причинах и прогнозе боли, симптомы тревоги и депрессии, болевое (ограничительное) поведение с формированием стереотипных болевых поз и избеганием физической активности, кинезиофобия.

Лечение хронической скелетно-мышечной БНЧС должно быть комплексным, учитывать наличие «желтых флагов» и сочетанных расстройств у пациента, включать лекарственные и нелекарственные методы [2, 10–13]. Среди нелекарственных методов лечения хронической скелетно-мышечной БНЧС высокой доказанной эффективностью обладает кинезиотерапия, а среди лекарственных методов – препараты из группы НПВС. Кинезиотерапия включает образовательные беседы с пациентом, тренинг правильных поз, лечебную гимнастику и кинезиотейпирование. Подбор препарата из группы НПВС проводится индивидуально в зависимости от наличия у пациента сопутствующих заболеваний и возможных побочных эффектов. Нимесулид – преимущественно ингибирует циклооксигеназу-2

(ЦОГ-2), обладает доказанной безопасностью и эффективностью в лечении скелетно-мышечных болей и может назначаться широкому кругу пациентов с БНЧС [14]. Комплексное лечение, состоящее из кинезиотерапии в форме индивидуальных занятий и курса НПВС, является научно обоснованным, современным и эффективным подходом при хронической скелетно-мышечной БНЧС [2].

Представляем собственный клинический случай ведения пациентки с хронической скелетно-мышечной БНЧС и сочетанными болями других локализаций с помощью эффективного комплексного подхода, включающего кинезиотерапию и фармакотерапию нимесулидом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А. 34 лет обратилась с жалобами на ежедневную ноющую боль в пояснично-крестцовом и шейном отделах позвоночника интенсивностью от 2 до 6 баллов по Числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), на частую головную боль, эпизодическую боль в грудном отделе спины слева и в нижней части живота, повышенную тревожность из-за своего состояния.

Из анамнеза известно, что головные боли по типу головной боли напряжения и мигрени беспокоили эпизодически с 20 лет. Ранее головные боли возникали редко, с частотой 1–2 раза в месяц, купировались самостоятельно или на фоне однократного приема НПВС. Несколько лет назад страдала тревожным расстройством, занималась психотерапией в разных психологических подходах с тремя специалистами (психологами, врачами-психотерапевтами), без особого эффекта. По рекомендации обратилась к четвертому специалисту – психотерапевту, практикующему в когнитивно-поведенческом подходе. На фоне лечения с помощью когнитивно-поведенческой терапии у данного психотерапевта в течение года удалось нормализовать эмоциональное состояние. Пациентка увлекалась спортом, в течение 5 лет самостоятельно занималась в спортивном зале, в течение 3,5 лет занималась индивидуально с тренером на регулярной основе, получила разряд кандидата в мастера спорта. Из-за высоких нагрузок на работе была вынуждена прекратить занятия в спортивном зале, в течение 4 лет спортом не занималась, вела малоподвижный образ жизни, много ездила на машине за рулем.

Год назад пациентку стали беспокоить эпизоды БНЧС ноющего характера, умеренной интенсивности. В связи с этим пациентка возобновила занятия спортом, стала заниматься в фитнес-зале индивидуально с фитнес-тренером, еженедельно. С первого месяца занятий с фитнес-тренером у пациентки увеличилась частота и интенсивность БНЧС, увеличилась частота головной боли (4–5 дней с мигренью и 4–5 дней – с головной болью напряжения в месяц), появились боли других локализаций (ежедневная боль в шее, плечах, эпизоды боли в грудном отделе спины слева и в нижней части живота). В процессе нашей беседы с пациенткой были выяснены важные факторы, объясняющие ухудшение состояния пациентки на фоне занятий с фитнес-тренером. Оказалось, что с тренером в спортивном зале пациентка занималась упражнениями со штангой и гантелями (становая

тяга со штангой, румынская становая тяга со штангой, тяга бедра со штангой, румынская тяга на одной ноге, становая тяга с гантелью на одной ноге, болгарские выпады) и на тренажерах («ягодичный мост») с большим весом по 20–25 кг. При этом тренер говорил пациентке, что каждое упражнение нужно делать по 20–25 раз. Пациентка сообщала тренеру, что на фоне таких занятий у нее усиливаются БНЧС и появляются боли в других отделах, но тренер отвечал ей: «Это нормально, так и должно быть, ты должна чувствовать мышцы, что ты ими поработала. Врачи ничего не понимают, не слушай их, мышцы должны болеть». Пациентка продолжала заниматься с этим тренером в течение полугода. БНЧС стала ежедневной. После каждой тренировки с фитнес-тренером на следующий день болевой синдром усиливался, появлялась боль в нижней части живота и грудном отделе спины слева, боли длились два дня. Пациентка несколько раз вызывала бригаду скорой помощи, т. к. боли в животе были высокоинтенсивными. Пациентка ходила на консультации к гинекологам и хирургам, т. к. была обеспокоена тем, что боль в животе может быть связана с серьезной органической патологией внутренних органов, требующей хирургического лечения. По результатам консультаций гинеколога и хирурга, по данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза органической патологии не было обнаружено. Хирург поставил пациентке диагноз «Миофасциальный болевой синдром» и рекомендовал обратиться к неврологу. Пациентка пришла на амбулаторную консультацию в Клинику нервных болезней им. А.А. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациентки патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлены гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц, длинных мышц спины на поясничном уровне, межреберных мышц на грудном уровне, мышц передней брюшной стенки, дисфункции крестцово-подвздошных сочленений с двух сторон, фасеточных суставов Th11–Th12 с двух сторон, но более выраженная слева. Уровень инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри составлял 52%. У пациентки было выявлено неправильное представление о причинах боли, выраженная катастрофизация боли – 30 баллов по шкале катастрофизации боли, страх движений и выполнения упражнений по лечебной гимнастике (кинезиофобия) – 82 балла по шкале кинезиофобии Тампа, повышенный уровень тревоги – 24 балла по шкале тревоги Бека.

Учитывая хронический характер течения болевого синдрома, для исключения специфических причин боли в спине проведены дополнительные обследования. На МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлены дегенеративно-дистрофические изменения на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника, остеохондроз, спондилоартроз, протрузии межпозвонковых дисков. Компрессий нервных структур и стеноза позвоночного канала не обнаружено (рис. 1). На МРТ шейного отдела позвоночника выявлены дегенеративно-дистрофические изменения, остеохондроз (рис. 2). На рентгенограммах пояснично-крестцового и шейного отделов позвоночника

● **Рисунок 1.** МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентки А. 34 лет с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины

● **Figure 1.** A lumbosacral MRI scan of a 34-year-old female patient A. with chronic musculoskeletal LBP



Примечание: дегенеративно-дистрофические изменения на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника, остеохондроз, спондилоартроз, протрузии межпозвонковых дисков.

с функциональными пробами нестабильности позвонков не выявлено. По результатам общего анализа крови, анализа крови на С-реактивный белок, ревматоидный фактор патологических изменений не обнаружено.

У пациентки отсутствовали красные флажки по головной боли, поэтому дополнительных методов исследования для установления диагноза головной боли не требовалось. В соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3), головная боль пациентки соответствовала диагнозу «Эпизодическая мигрень без ауры, головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц» [15].

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра, после исключения специфических причин боли в спине, на основании российских рекомендаций по боли в спине [2], боли в шее [16] пациентке поставлен диагноз «Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) БНЧС. Хроническая скелетно-мышечная боль в шее».

Клинический диагноз пациентки А.: «Основное заболевание: Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) БНЧС. Сочетанные заболевания: Хроническая скелетно-мышечная боль в шее. Эпизодическая мигрень без ауры, головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Мышечно-тонический синдром мышц передней брюшной стенки. Скелетно-мышечная торакалгия. Тревожно-астенический синдром».

● **Рисунок 2.** МРТ шейного отдела позвоночника пациентки А. 34 лет с хронической скелетно-мышечной болью в шее

● **Figure 2.** A cervical MRI scan of a 34-year-old female patient A. with chronic musculoskeletal neck pain



Примечание: дегенеративно-дистрофические изменения на уровне шейного отдела позвоночника, остеохондроз.

На основании российских рекомендаций по боли в спине [2], боли в шее [16] и с учетом рекомендаций по головной боли напряжения [17], мигрени [18] был составлен план лечения пациентки, включающий лекарственные и нелекарственные методы:

Образовательная беседа о причинах боли, факторах хронизации боли, методах лечения и прогнозе.

Лекарственная терапия – нимесил (нимесулид) по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

Индивидуальные занятия по кинезиотерапии, включающие рекомендации по физической активности, тренинг правильных поз, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование шейного и поясничного отделов позвоночника и межреберных мышц. Занятия по кинезиотерапии проводились со специалистом в клинике, с частотой 1 раз в неделю, в течение 10 нед. Между занятиями со специалистом пациентка занималась лечебной гимнастикой дома самостоятельно, по 15 мин 3 раза в день, и придерживалась рекомендаций по физической активности, соблюдала правильные позы при ходьбе, в положении сидя, при работе за компьютером и при использовании гаджетов, делала перерывы в работе за компьютером каждые 30 мин, приобрела ортопедическую подушку для сна.

Все вышеперечисленные методы лечения проводились одновременно, с первого дня лечения. Назначение лекарственной терапии в форме препарата Нимесил (нимесулид) позволило уже в первые дни лечения уменьшить интенсивность боли в покое и при движении, повысить функциональную активность. В процессе лечения у пациентки сформировались правильные представления

о причинах боли, пациентка была мотивирована к выполнению врачебных рекомендаций. На первых занятиях по кинезиотерапии с пациенткой была проведена лечебная гимнастика, направленная на растяжку мышц шеи и спины, например, упражнение «кошка» (рис. 3). В упражнении «кошка» важна правильная техника выполнения, правильная постановка рук и ног, чередование фаз вдоха и выдоха. Для уменьшения напряжения мышц брюшного пресса и межреберных мышц применялись упражнения по методу Пилатес, упражнения с мячом для пилатеса (рис. 4). В этих упражнениях важна правильная дыхательная техника. В дальнейшем в занятия по кинезиотерапии были добавлены лечебные упражнения для укрепления мышц туловища, упражнения на стабилизацию осевой мускулатуры, например упражнение «охотничья собака» (рис. 5).

Через 10 дней курсового приема препарата Нимесил (нимесулид) и занятий по кинезиотерапии у пациентки уменьшилась интенсивность боли в шее, в спине и улучшилась функциональная активность: наблюдалось снижение средней интенсивности боли по ЧРШ с 6 до 2 баллов, снижение уровня инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри с 52 до 30%. Благодаря снижению болевого синдрома на фоне терапии Нимесилом (нимесулидом) пациентке стало легче заниматься лечебной гимнастикой, выполнять медицинские рекомендации по двигательной активности. Через 1,5 мес. лечения у пациентки регрессировали БНЧС, боль в шее, боль в нижней части живота и в грудном отделе спины слева. Головная боль уменьшилась по частоте до 3 дней в месяц (2 приступа мигрени и 1 приступ головной боли напряжения), нормализовалось эмоциональное состояние (по данным шкалы тревоги Бека). К 3-му месяцу наблюдения у пациентки все также отсутствовали боли в шее, спине, животе. Головных болей напряжения не было. Возникал 1 приступ мигрени в месяц, связанный с менструацией. Пациентка продолжала ежедневно выполнять упражнения по лечебной гимнастике и придерживаться врачебных рекомендаций. На занятиях по кинезиотерапии обсуждались безопасные и полезные упражнения в фитнес-зале на тренажерах, техника и продолжительность их выполнения, т. к. у пациентки было желание возобновить занятия спортом, но теперь уже самостоятельно, без фитнес-тренера. Под контролем врача пациентка постепенно вернулась к занятиям в спортивном зале. Достигнутые улучшения по болям, эмоциональному состоянию и функциональной активности сохранились к 6-му месяцу наблюдения, а головные боли у пациентки не возникали после 3-го месяца наблюдения. У пациентки сформировалась высокая приверженность к лечебной гимнастике и соблюдению рекомендаций по физической активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен клинический случай эффективного ведения пациентки с БНЧС и сочетанными болевыми расстройствами, тревожно-астеническим синдромом с помощью комплексного подхода, включающего лекарственную терапию и кинезиотерапию. Данный подход является патогенетически обоснованным и поддерживается рекомендациями российских и зарубежных экспертов [2, 19, 20].

Диагностика болевого синдрома основывалась на жалобах, клинической картине заболевания, данных осмотра и проводилась в соответствии с современным подходом к ведению пациентов с болью в спине [2, 19]. Пациентку исследовали на предмет наличия «красных флагов» – симптомов и признаков, настораживающих врача в отношении симптоматического, специфического генеза боли, и «желтых флагов» – факторов, приводящих к хронизации боли [2, 21]. У пациентки А. не было «красных флагов», но были «желтые флаги»: катастрофизация боли, тревожность, кинезиофобия, стрессовые ситуации в повседневной жизни. У пациентки были коморбидные заболевания: головная боль напряжения, мигрень без ауры, боли других локализаций. Известно, что коморбидные заболевания способствуют хронизации БНЧС. Для эффективного лечения пациентов с БНЧС необходимо учитывать наличие коморбидных заболеваний и проводить их терапию [22, 23].

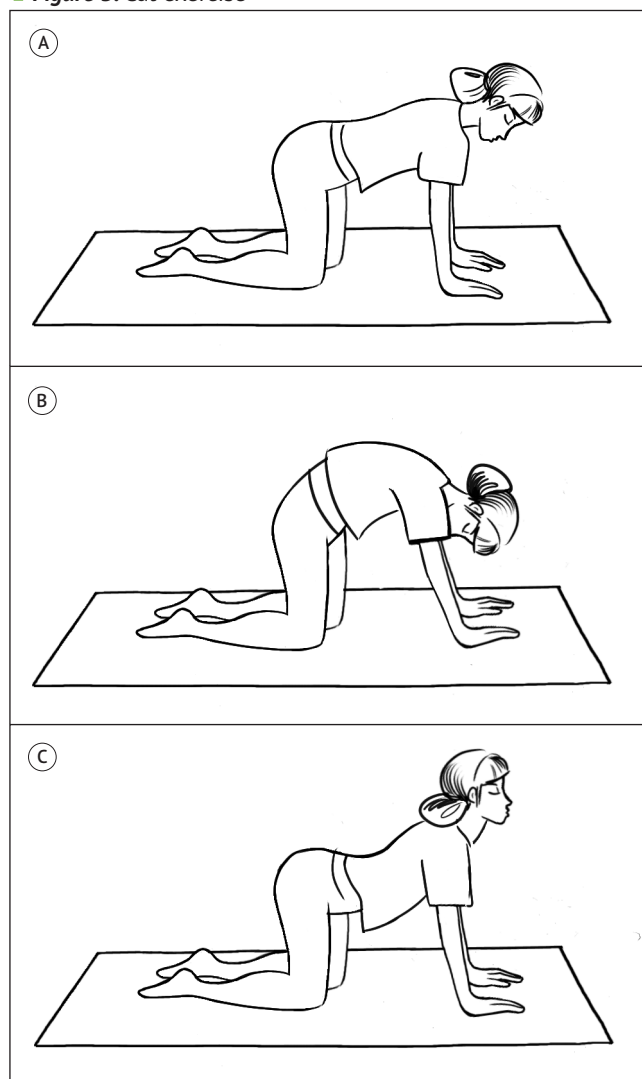
Важно отметить, что в представленном случае ярко продемонстрирован ятрогенный фактор хронизации болевого синдрома: неправильный подход к занятиям в фитнес-зале, неправильная техника проведения занятий фитнес-тренером привели не только к ухудшению течения БНЧС, но и к учащению головных болей, к развитию болей других локализаций. Данное наблюдение еще раз подчеркивает, что пациентам с БНЧС нужно аккуратно подходить к выбору специалиста, начинать терапию БНЧС не со спортивных тренировок, а с лечебных упражнений, коррекции поз и физической активности в повседневной жизни. Только после значимого уменьшения или регресса БНЧС можно возвращаться к занятиям в фитнес-зале, при этом необходимо консультироваться с врачом-специалистом в области кинезиотерапии по поводу нагрузок и правильности использования тренажеров.

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова для пациентки был составлен индивидуальный план лечения, учитывающий «желтые флаги», коморбидные заболевания. Данный план лечения был составлен в соответствии с современными рекомендациями по лечению боли в нижней части спины [2, 19]. Предлагаемый подход к лечению пациентов с БНЧС включал самые важные и доказанные эффективные методы, которые успешно дополняли друг друга. С пациенткой была проведена образовательная беседа о причинах БНЧС, о прогнозе и методах лечения. Образовательные беседы с пациентом о заболевании относятся к методу, рекомендуемому в лечении БНЧС, и имеют большую практическую значимость, т. к. у большинства пациентов с хроническими скелетно-мышечными болевыми синдромами формируются неправильные, негативные представления о боли. Из-за этого у пациентов возникают катастрофизация боли, высокая тревога, симптомы депрессии, кинезиофобия [22–27]. Благодаря образовательным беседам, проводимым с пациенткой А., удалось сформировать альтернативные, более реалистичные представления о боли, снизился уровень катастрофизации, тревоги, кинезиофобии, развилась приверженность к выполнению врачебных рекомендаций [2, 22, 24].

У пациентки А. препаратом выбора стал Нимесил (нимесулид), что является научно и практически

● **Рисунок 3.** Упражнение «кошка»

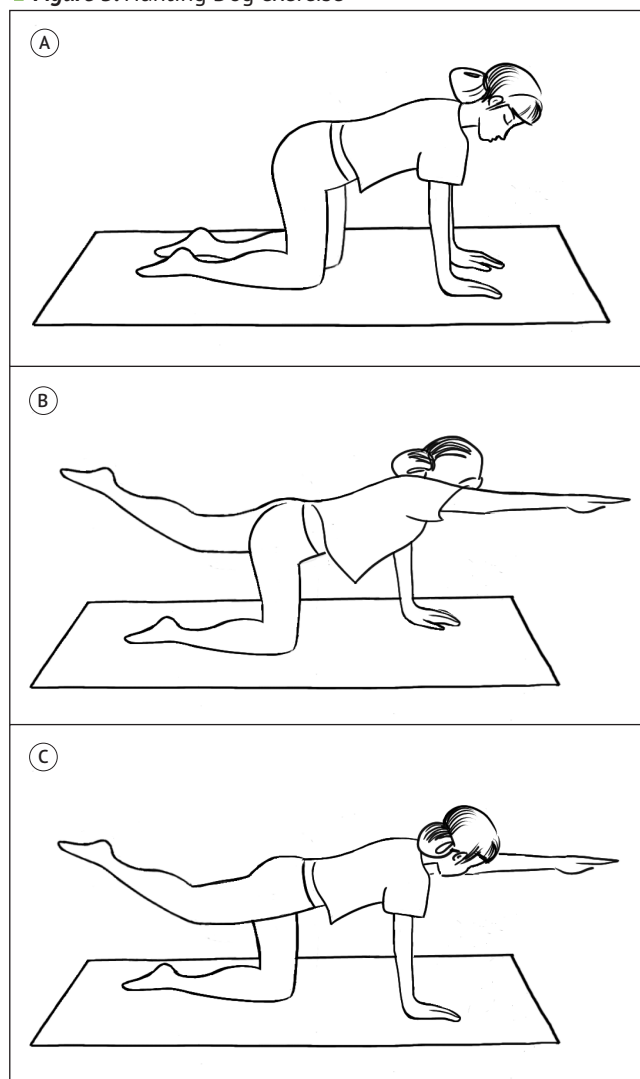
● **Figure 3.** Cat exercise



Примечание: исходное положение: пациент стоит на руках и ногах, колени на ширине тазобедренных суставов, ладони на ширине плеч (А). На вдохе пациент последовательно выполняет прогиб в поясничном, грудном, шейном отделах позвоночника (В). На выдохе пациент последовательно выполняет изгиб в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника (С).

● **Рисунок 5.** Упражнение «охотничья собака»

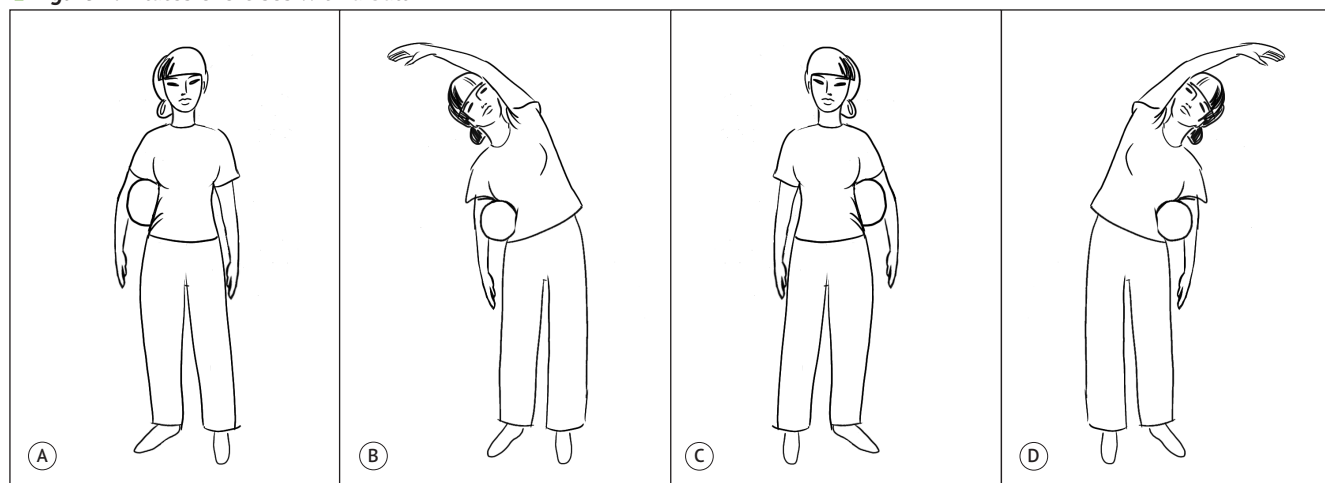
● **Figure 5.** Hunting Dog exercise



Примечание: исходное положение: пациент стоит на руках и ногах, колени на ширине тазобедренных суставов, ладони на ширине плеч (А); на вдохе нужно поднять правую руку и левую ногу, удерживать позу в течение 5 сек, дыхание не задерживать (В); на выдохе нужно вернуться в исходное положение (А); далее на вдохе поднять левую руку и правую ногу, удерживать позу в течение 5 сек, дыхание не задерживать (С); на выдохе вернуться в исходное положение (А).

● **Рисунок 4.** Упражнения с мячом по методу Пилатес

● **Figure 4.** Pilates exercises with a ball



Примечание: исходное положение: пациент стоит на ногах, ноги на ширине плеч, мяч одной рукой прижат к туловищу (А). На вдохе пациент совершает наклон в сторону мяча (В); на выдохе нужно вернуться в исходное положение (А). Затем нужно повторить действия симметрично с другой стороны (С, D).

обоснованным подходом к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной БНЧС. Во-первых, НПВС – это препараты выбора в лечении хронической неспецифической БНЧС, по данным обзора 15 зарубежных руководств по лечению боли в нижней части спины и согласно российским рекомендациям по ведению пациентов с болью в спине [2, 28]. Во-вторых, в России нимесулид входит в число препаратов, которые наиболее часто и успешно назначаются для купирования болевого синдрома различной локализации [14]. Нимесулид широко используется в медицинской практике и зарегистрирован в более чем 50 странах мира. В-третьих, нимесулид относится к преимущественным ингибиторам циклооксигеназы 2, благодаря чему обладает хорошим профилем безопасности как для сердечно-сосудистой системы, так и для желудочно-кишечного тракта. По результатам многоцентрового контролируемого исследования риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта оказался минимальным на фоне приема нимесулида, ибупрофена и ацеклофенака по сравнению с другими НПВС [29]. Преимущества нимесулида продемонстрированы в эпидемиологическом исследовании, в котором было проанализировано 10 608 сообщений о серьезных нежелательных явлениях при применении НПВС в период с 1988 по 2000 г. в одном из регионов Италии [30]. Авторы обнаружили, что нимесулид оказался самым назначаемым НПВС. Количество желудочно-кишечных осложнений на фоне приема нимесулида было в два раза меньше (10,4%), чем при назначении диклофенака (21,2%), кетопрофена (21,7%) и пироксикама (18,6%). Кроме того, у пожилых пациентов диклофенак и пироксикам демонстрировали высокую токсичность, что не обнаружилось при применении нимесулида. Эффективность нимесулида при скелетно-мышечных болях в спине подтверждена клиническими исследованиями и опытом его применения в практической деятельности [26, 31].

Риск развития побочных эффектов от терапии любыми НПВС ассоциирован с величиной дозы и продолжительностью приема [10, 29, 32]. В связи с этим пациентам с хронической скелетно-мышечной БНЧС необходимо назначать препарат НПВС в эффективной терапевтической дозе и продолжительностью от 7 до 14 дней в зависимости от скорости и устойчивости снижения интенсивности болевого синдрома и увеличения функциональной активности на фоне лечения [2, 19]. Нимесулид назначается при умеренной или выраженной скелетно-мышечной БНЧС перорально, в форме таблеток или гранул для приготовления суспензии, по 100 мг 2 раза в день, в течение 7–15 дней.

В лечении пациентки А. большое внимание уделялось такому нелекарственному методу, как кинезиотерапия, которая проводилась в форме индивидуальных занятий и с первого дня лечения. Кинезиотерапия относится к эффективным методам лечения и профилактики БНЧС, имеет высокий уровень рекомендаций по данным российских и зарубежных руководств по ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной БНЧС [2, 25]. Кинезиотерапия – это гораздо более широкое понятие, чем лечебная гимнастика. Кинезиотерапия включает информирование

пациента о боли в спине и пользе физической активности, тренинг правильных поз, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование [25, 33]. Высокая эффективность кинезиотерапии сопряжена с высокой приверженностью к лечению: с выполнением рекомендаций по физической активности и позам в течение дня, с ежедневным самостоятельным выполнением лечебной гимнастики, с еженедельным посещением занятий по кинезиотерапии со специалистом. По данным систематического обзора с метаанализом, опубликованного в 2021 г., применение лечебных упражнений в терапии пациентов с хронической скелетно-мышечной БНЧС является эффективным нелекарственным методом лечения. Метаанализ включал 217 рандомизированных контролируемых исследований с 20 969 участниками. Лечебные упражнения в терапии пациентов с хронической скелетно-мышечной БНЧС оказались более эффективными, чем другие нелекарственные методы в отношении снижения интенсивности БНЧС и повышения функциональной активности пациентов. Результаты метаанализа показали клинически выраженные превосходства по эффективности таких методов, как гимнастика Пилатес, гимнастика МакКензи, восстановительная функциональная гимнастика и упражнения на растяжение [34]. В другом систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2022 г., изучалось влияние упражнений на уменьшение интенсивности боли или нетрудоспособности (по данным опросника Освестри) у пациентов с хронической БНЧС. Было проанализировано 118 исследований с 9 710 пациентами. Наиболее эффективными методами для уменьшения интенсивности БНЧС оказалась гимнастика по методу Пилатес и упражнения на осевую (туловищную) мускулатуру. По снижению инвалидизации из-за БНЧС наибольший эффект показали гимнастика по методу Пилатес, упражнения на осевую (туловищную) мускулатуру и кардиоупражнения. Авторы сделали вывод, что гимнастика по методу Пилатес превосходит другие виды упражнений по снижению интенсивности боли и инвалидизации из-за БНЧС [35]. Для лечения пациентки А. был разработан специальный протокол по кинезиотерапии, учитывающий боли всех локализаций, высокую тревогу, катастрофизацию боли, кинезиофобию, уровень тренированности и выносливости пациентки. В лечении пациентки применялась комбинация из нескольких видов упражнений – гимнастика по методу Пилатес, упражнения на растяжение (стрейчинг), упражнения на осевую (туловищную) мускулатуру, миофасциальный релиз, кардиоупражнения. В проведенных ранее исследованиях подчеркивается важность нескольких факторов: регулярность занятий по лечебной гимнастике, комбинированность упражнений, проведение занятий со специалистом, ежедневное самостоятельное выполнение упражнений между встречами со специалистом [36, 37]. При хронической БНЧС для достижения устойчивого клинического эффекта продолжительность курса кинезиотерапии со специалистом обычно составляет не менее 8 нед. [25, 36, 37]. Все перечисленные факторы были учтены при составлении программы по кинезиотерапии для пациентки А., что и позволило достигнуть представленные успешные результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, формирование у пациентки правильных представлений и причинах и прогнозе боли, применение оптимальной и безопасной фармакотерапии (нимесулид в течение 10 дней в начале лечения), сочетание различных видов упражнений, постепенное дозированное увеличение физических нагрузок на занятиях, еженедельные занятия со специалистом в течение 10 нед., самостоятельные ежедневные занятия пациентки между встречами со специалистом, приверженность пациентки к соблюдению рекомендаций по физической активности,

исключение неправильных статических поз в повседневной жизни позволили успешно справиться с болевыми синдромами пациентке А. Важно отметить, что значимое снижение боли и повышение функциональной активности отмечалось уже через 10 дней от начала лечения, полный регресс скелетно-мышечных болей в спине и шее произошел через 1,5 мес. лечения, а наблюдение за пациенткой в течение 6 мес. показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов.



Поступила / Received 21.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2024

Принята в печать / Accepted 27.03.2024

Список литературы / References

1. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, Van Zundert J, Cohen SP. Low back pain. *Lancet*. 2021;398(10294):78–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00733-9).
2. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Головачева ВА 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>.
3. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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).
5. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2028–2037. <https://doi.org/10.1002/art.34347>.
6. Panjabi MM. The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement. *J Spinal Disord*. 1992;5(4):383–397. <https://doi.org/10.1097/00002517-199212000-00001>.
7. Schilder A, Magerl W, Hoheisel U, Klein T, Treede RD. Electrical high-frequency stimulation of the human thoracolumbar fascia evokes long-term potentiation-like pain amplification. *Pain*. 2016;157(10):2309–2317. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000649>.
8. Hodges PW, Danneels L. Changes in Structure and Function of the Back Muscles in Low Back Pain: Different Time Points, Observations, and Mechanisms. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2019;49(6):464–476. <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8827>.
9. Cohen SP, Chen Y, Neufeld NJ. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(1):99–116. <https://doi.org/10.1586/ern.12.148>.
10. Perolat R, Kastler A, Nicot B, Pellat JM, Tahon F, Attye A et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging*. 2018;9(5):773–789. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0638-x>.
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingier 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). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–1146. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>.
12. Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):98–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-98-102>.
13. Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):98–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-98-102>.
14. Зиновьева ОЕ, Головачева АА. Когнитивно-функциональная терапия и нестероидные противовоспалительные средства в лечении боли в нижней части спины. *Медицинский совет*. 2022;16(23):78–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85>.
15. Zinov'yeva OE, Golovacheva AA. Cognitive functional therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):78–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85>.
16. Парфенов ВА, Парфенова ЕВ. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;16(11):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53>.
17. Parfenov VA, Parfenova EV. A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53>.
18. Алексеева ЛИ, Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС, Шаропова ЕН, Маркелова ЕП, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-и месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(4):64–72. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1066>.
19. Alexeeva LI, Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, Sharapova EN, Markelova EP, Nasonov EL. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):64–72. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1066>.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
21. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Давыдов ОС, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-4-12>.
22. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Davydov OS, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-4-12>.
23. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoonen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>.
24. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР, Парфенов ВА, Екушева ЕВ, Азимова ЮЭ и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
25. Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, Parfenov VA, Ekusheva EV, Azimova YuE et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
26. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>.
27. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>.
28. Kreiner DS, Matz P, Bono CM, Cho CH, Easa JE, Ghiselli G et al. Guideline summary review: an evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of low back pain. *Spine J*. 2020;20(7):998–1024. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2020.04.006>.
29. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62–67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67>.
30. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67>.
31. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):107–112. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.

- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateyeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
23. Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет*. 2022;16(23):60–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66>. Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23): 60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66>.
 24. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85–94. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-85-94>. Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-85-94>.
 25. Головачева АА, Головачева ВА. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):61–68. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68>. Golovacheva AA, Golovacheva VA. Kinesiotherapy in chronic back pain and combined tension type headache. *Russian Neurological Journal*. 2023;28(3):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68>.
 26. Головачева ВА, Головачева АА, Голубев ВЛ. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;10(1):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-164-170>. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Golubev VL. Practical guidelines for the treatment of chronic nonspecific low back pain and comorbid chronic insomnia: clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;10(1):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-164-170>.
 27. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(52):25–32. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-25-32>. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(52):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-25-32>.
 28. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF 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>.
 29. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411–420. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427060-00005>.
 30. Conforti A, Leone R, Moretti U, Mozzo F, Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14): 1081–1090. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124140-00006>.
 31. Подчуфарова ЕВ. Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика и лечение. *РМЖ*. 2005;(27):1893–1899. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Boly_v_poyasnichno-krestcovoy_oblastidiagnostika_lechenie. Podchufarova EV. Lumbosacral pain: diagnosis and treatment. *RMJ*. 2005;(27):1893–1899. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Boly_v_poyasnichno-krestcovoy_oblastidiagnostika_lechenie.
 32. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731–1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>.
 33. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89–96. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96>. Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96>.
 34. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Stewart SA, Bagg MK, Stanojevic S et al. Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. *J Physiother*. 2021;67(4):252–262. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2021.09.004>.
 35. Fernández-Rodríguez R, Álvarez-Bueno C, Cervero-Redondo I, Torres-Costoso A, Pozuelo-Carrascosa DP, Reina-Gutiérrez S et al. Best Exercise Options for Reducing Pain and Disability in Adults With Chronic Low Back Pain: Pilates, Strength, Core-Based, and Mind-Body. A Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(8):505–521. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.10671>.
 36. Suh JH, Kim H, Jung GP, Ko JY, Ryu JS. The effect of lumbar stabilization and walking exercises on chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16173. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016173>.
 37. Owen PJ, Miller CT, Mundell NL, Verswijveren SIJM, Tagliaferri SD, 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Головачева, А.А. Головачева
 Концепция и дизайн исследования – В.А. Головачева, А.А. Головачева
 Написание текста – В.А. Головачева, А.А. Головачева
 Сбор и обработка материала – А.А. Головачева
 Обзор литературы – А.А. Головачева
 Анализ материала – В.А. Головачева, А.А. Головачева
 Статистическая обработка – А.А. Головачева
 Редактирование – В.А. Головачева
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.А. Головачева, А.А. Головачева

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva
 Study concept and design – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva
 Text development – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva
 Collection and processing of material – Anzhelika A. Golovacheva
 Literature review – Anzhelika A. Golovacheva
 Material analysis – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva
 Statistical processing – Anzhelika A. Golovacheva
 Editing – Veronika A. Golovacheva
 Approval of the final version of the article – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; xoxo.veronicka@gmail.com

Головачева Анжелика Александровна, ассистент и аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; angelika.golovacheva@gmail.com

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; xoxo.veronicka@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, Assistant, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; angelika.golovacheva@gmail.com

Пациент с дискогенной радикулопатией: алгоритмы диагностики и лечения

Л.Т. Ахмеджанова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>, luiziana78@mail.ru

О.А. Солоха, <https://orcid.org/0000-0001-5660-5998>, soloxa71@mail.ru

М.Д. Николаев, <https://orcid.org/0000-0002-2728-8951>, maksimnikolaev98@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Боль в нижней части спины представляет собой одну из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и утраты трудоспособности и является тяжелым социально-экономическим бременем для государства. В подавляющем большинстве случаев болевой синдром является скелетно-мышечным, связанным с патологией суставов, мышц и связок и имеет доброкачественный характер. Дискогенная компрессионно-ишемическая радикулопатия встречается реже, но именно с этой патологией связан большой спектр вопросов дифференциального диагноза и правильной тактики лечения пациентов. В данной статье представлен обзор современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению дискогенных радикулопатий. Диагноз дискогенной радикулопатии является клиническим. МРТ позвоночника проводится для исключения вторичных причин компрессии нервного корешка при неэффективности лечения. Важным направлением терапии радикулопатий является немедикаментозное лечение, которое включает информирование пациента о доброкачественной природе заболевания, возможности самопроизвольного регресса грыжи диска, лечебную гимнастику, сохранение максимально переносимого объема физической нагрузки, социальной и профессиональной активности. Лечение боли в спине сопряжено с повышенным риском побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов, которые пациенты нередко применяют бесконтрольно. Актуальным остается вопрос безопасного купирования болевых синдромов. Этого можно достичь, используя комбинацию нестероидных противовоспалительных препаратов и высокодозных витаминов группы В. Витамины группы В также обладают нейротрофическим действием, что позволяет восстановить нарушенные неврологические функции.

Ключевые слова: боль в спине, дискогенная радикулопатия, лечение радикулопатии, клинические рекомендации, витамины группы В

Для цитирования: Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Николаев МД. Пациент с дискогенной радикулопатией: алгоритмы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2024;18(3):119–126. <https://doi.org/10.21518/ms2024-133>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Patient with discogenic radiculopathy: diagnostic and treatment algorithms

Louiza T. Akhmedzhanova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>, luiziana78@mail.ru

Oksana A. Solokha, <https://orcid.org/0000-0001-5660-5998>, soloxa71@mail.ru

Maksim D. Nikolaev, <https://orcid.org/0000-0002-2728-8951>, maksimnikolaev98@gmail.com

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

Abstract

Low back pain is one of the most common causes of seeking medical care, loss of ability to work, and is a heavy socio-economic burden for the country. In the vast majority of cases, the pain syndrome is musculoskeletal, associated with pathology of joints, muscles and ligaments and is benign in nature. Discogenic compression-ischemic radiculopathy is less common, but this pathology is associated with a wide range of issues in differential diagnosis and correct treatment tactics for patients. This article provides an overview of modern clinical guidelines for the diagnosis and treatment of discogenic radiculopathies. The diagnosis of discogenic radiculopathy is clinical. MRI of the spine is performed to exclude secondary causes of nerve root compression if treatment is ineffective. An important direction in the treatment of radiculopathy is non-drug treatment, which includes informing the patient about the benign nature of the disease, the possibility of spontaneous regression of a disc herniation, therapeutic exercises, maintaining the maximum tolerated amount of physical activity, social and professional activity. Treatment of back pain is associated with an increased risk of side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, which patients often use uncontrollably. The issue of safe relief of pain syndromes remains relevant. This can be achieved using a combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs and high-dose B vitamins. B vitamins also have a neurotrophic effect, which allows the restoration of impaired neurological functions.

Keywords: back pain, discogenic radiculopathy, treatment of radiculopathy, clinical recommendations, B vitamins

For citation: Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Nikolaev MD. Patient with discogenic radiculopathy: diagnostic and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-133>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и утраты трудоспособности, что приводит к высоким социально-экономическим тратам системы здравоохранения и социальной защиты [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным, с болевым синдромом в нижней части спины хотя бы один раз в жизни сталкиваются около 80% населения [3]. Пик заболеваемости приходится на 35–39 лет [4].

На сегодняшний день общепризнанной является следующая классификация боли в спине:

- 1) неспецифическая или скелетно-мышечная боль;
- 2) специфическая боль, связанная с серьезной патологией;
- 3) болевой синдром, вызванный компрессионно-ишемической радикулопатией.

По длительности заболевания выделяют боль в спине:

- острую (длительностью до 4 нед.);
- подострую (4–12 нед.);
- хроническую (более 12 нед.) [5].

При осмотре пациента с болью в спине врач должен тщательно собрать анамнез, выявить существующие факторы риска, обследовать как соматический, так и неврологический статус, психосоциальные характеристики пациента, а также характер боли, локализацию, обстоятельства, при которых она возникает, и имеет ли место иррадиация в соседние или отдаленные от источника боли анатомические области, есть ли какие-либо сопутствующие симптомы. Основой для поиска источника скелетно-мышечной боли в спине является нейроортопедическое обследование. Неврологический осмотр с оценкой двигательных и чувствительных нарушений позволяет выявить патологию нервных корешков и периферических нервов. Нередко дискогенная радикулопатия сочетается со скелетно-мышечными болевыми синдромами, т. е. у пациента имеется сочетание различных болевых синдромов, что следует учитывать при назначении лечения [6].

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия – это повреждение поясничных или первого крестцового корешков спинномозговых нервов вследствие их компрессии компонентами межпозвонкового диска (МПД), которое проявляется болью, чувствительными расстройствами в соответствующих дерматомах, слабостью в соответствующих миотомах, а также снижением или утратой коленного или ахиллова рефлекса [7].

Распространенность дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии составляет от 1,6 до 13,4%, чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Среди пациентов с болью в спине, обратившихся к врачу общей практики, данный диагноз устанавливается в 2–11% случаев [8]. О распространенности шейной радикулопатии информации меньше; считается, что она колеблется от 63 до 107 случаев на 100 000 населения [9, 10].

Частота радикулопатий увеличивается с возрастом по мере нарастания дегенеративных изменений в позвоночнике. Формированию дискогенных радикулопатий могут способствовать такие факторы, как тяжелые физические

нагрузки, ожирение, курение, рост, наследственные факторы [10]. Однако возможно спонтанное возникновение дискогенных радикулопатий при отсутствии факторов, связанных с поднятием тяжестей [11]. Вероятно, в таких случаях большее значение имеют возрастные изменения в МПД, а также эффект накопления при микротравматизации дисков.

ПАТОГЕНЕЗ ДИСКАГЕННОЙ РАДИКУЛОПАТИИ

При дегенеративных изменениях МПД пульпозное ядро повреждается как под действием механических нагрузок, так и за счет биохимических изменений в самом диске. Наиболее значимое биохимическое изменение в диске – это потеря протеогликана, что приводит к снижению осмотического давления и дегидратации диска. Этот фактор оказывает значимое влияние на противостояние физическим нагрузкам, при этом нагрузка перераспределяется на фиброзное кольцо и концевую пластинку. Также потеря протеогликанов приводит к увеличению проникновения в МПД цитокинов и факторов роста нервов, что усугубляет дегенеративные процессы [12].

В патогенезе дискогенной радикулопатии играет роль комплексное взаимодействие воспалительных, иммунологических и компрессионных механизмов. В пользу роли воспаления в патогенезе радикулопатии свидетельствуют данные экспериментальных работ, в которых нанесение вещества пульпозного ядра на нервные корешки приводило к развитию в них выраженной воспалительной реакции. В веществе грыжи диска, полученном при оперативном вмешательстве по поводу радикулопатии, выявлено значительное повышение уровня фосфолипазы A2, лейкотриена B4, тромбксана B2, а также интерлейкинов (ИЛ) 1 α , 1 β , 6, 8, простагландина E2 и фактора некроза опухоли α . Кроме перечисленных механизмов, собственно компрессионное воздействие также способно играть роль в развитии поражения корешков. В экспериментах на животных показано, что только прямая компрессия корешка спинномозгового нерва (а не изолированное воздействие на него содержимого пульпозного ядра) приводит к повышению содержания белков нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости [10].

Ведущим фактором образования межпозвонковой грыжи является разрыв фиброзного кольца, зона повреждения которого не может оказывать достаточного сопротивления повышенному давлению пульпозного ядра, что приводит к выбуханию последнего. На поясничном уровне грыжа диска чаще образуется на уровне L₄–L₅. Это связано с тем, что сегмент L₅–S₁, в отличие от L₄–L₅, дополнительно стабилизирует подвздошно-поясничная связка. На шейном уровне чаще наблюдается компрессия нервных корешков C₆ и C₇ [13].

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С РАДИКУЛОПАТИЕЙ

Ведущей жалобой пациентов является характерный острый болевой синдром стреляющего, жгучего характера. Боль усиливается при кашле, чихании, в положении сидя и стоя и уменьшается в положении лежа. Зона иррадиации

боли зависит от конкретного нервного корешка, подвергнутого сдавлению. Однако компрессия нервного корешка может быть вызвана не только грыжей МПД. На этапе сбора жалоб и анамнеза с помощью системы красных флагов необходимо исключить потенциально опасные заболевания, такие как инфекционные, онкологические процессы, переломы тел позвонков (как после травмы, так и патологические), болезни внутренних органов [7, 8].

Диагноз дискогенной радикулопатии является клиническим. Для его постановки необходимо:

- 1) наличие радикулярной боли в конечности;
- 2) нарушения чувствительности в соответствующем дерматоме;
- 3) мышечная слабость в соответствующем миотоме;
- 4) снижение/отсутствие сухожильных рефлексов при сдавлении отдельных нервных корешков;
- 5) положительные симптомы натяжения [7, 8].

Для подтверждения компрессии нервного корешка рекомендуется проведение следующих тестов:

1) тест Ласега: иррадиация боли из пояснично-крестцовой области по задне-наружной поверхности ноги до пальцев при подъеме ноги от 30° до 50° в положении лежа и усиление боли при тыльном сгибании стопы и наклоне головы вперед;

2) SLAMP-тест: возникновение или усиление боли по задне-наружной поверхности ноги в положении сидя при сгибании шейного и поясничного отделов позвоночника с дополнительной компрессией и пассивном разгибании колена на стороне поражения с дорсифлексией;

3) тест Вассермана: возникновение или усиление боли в паховой области и по передней поверхности бедра у пациента в положении лежа на животе при подъеме прямой ноги вверх;

4) тест Спурлинга: возникновение или усиление боли при экстензии шейного отдела с латерофлексией и аксиальной компрессией.

Следует помнить о ложноположительном симптоме Ласега, когда появление боли по задней поверхности ноги вызвано растяжением задней группы мышц бедра, ягодичных мышц, растяжением капсулы заблокированного крестцово-подвздошного сустава.

Ведущим клиническим симптомом радикулопатии, наиболее инвалидизирующим пациента, является боль. Патогенез болевого синдрома при радикулопатии является смешанным, представлен невропатическим компонентом вследствие сдавления нервного корешка, ноцицептивным из-за раздражения периферических ноцирецепторов окружающих тканей, а также центральным компонентом при хронизации болевого синдрома. Невропатический компонент болевого синдрома складывается не только за счет сдавления нервного корешка грыжей МПД. При этом также играет роль воздействие компонентов пульпозного ядра на нервную ткань, что повышает сенситизацию нервных волокон к сдавлению. Более частое поражение нижних поясничных и первого крестцового нервных корешков связано, наряду с биомеханическими причинами, с легко возникающей компрессией их вен, что приводит к быстрому формированию отека и интраневрального

воспаления. Более частое формирование отека в нервных корешках, по сравнению с периферическими нервами, объясняется повышенной проницаемостью у корешков гематоневрального барьера [10].

Для определения субъективных жалоб пациента и оценки болевого синдрома применяется множество опросников, тестов и шкал, таких как визуальная аналоговая шкала (ВАШ), болевая шкала LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale – Лидская шкала оценки нейропатической боли), опросник Освестри (для оценки степени ограничения функционального статуса), опросник Роланда – Морриса, опросник CSI (Central Sensitization Inventory – опросник выраженности центральной сенситизации).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАДИКУЛОПАТИЙ

Золотым стандартом диагностики дискогенной радикулопатии является магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая оценить размеры грыжи, ее расположение относительно нервного корешка, уровень и степень его компрессии. Считается, что выполнение МРТ не показано пациентам при отсутствии красных флажков и оправдано при жалобах, сохраняющихся более 4–6 нед., или нарастании неврологического дефицита [7, 8].

Необходимо отметить, что часто изменения, выявляемые при МРТ позвоночника, а именно протрузии, экструзии и грыжи МПД, не имеют клинических проявлений. Следует учитывать не только локализацию, размеры грыжи, но и направление, в котором она распространяется. Например, центральная грыжа, как правило, бессимптомна, за исключением грыжи больших размеров и сопутствующих факторов сужения позвоночного канала, когда грыжа может приводить к центральному поясничному стенозу или миелопатии [14]. Поэтому в каждом случае необходимо грамотное клинко-рентгенологическое сопоставление для постановки правильного диагноза и снижения вероятности необоснованных хирургических вмешательств.

Электрофизиологическое исследование (электронейромиография и игольчатая электромиография) является вспомогательным методом диагностики. Рационально применять электронейромиографию при наличии нетипичных симптомов радикулопатии, а также для дифференциального диагноза с туннельными невропатиями и другими заболеваниями периферического нейромоторного аппарата [10].

Дифференциальный диагноз радикулопатий основывается прежде всего на правильном неврологическом и нейроортопедическом обследовании. Часто в практической деятельности имеет место гипердиагностика дискогенных радикулопатий у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, которые сопровождаются отраженной болью в конечности, такими как миофасциальный болевой синдром, дисфункция крестцово-подвздошного сочленения, остеоартрит тазобедренного сустава.

Также следует внимательно дифференцировать различные уровни поражения периферического нейромоторного аппарата. Повреждение сплетений (плечевого,

поясничного) часто сопровождается острой невропатической болью, но имеет более широкое распространение неврологических симптомов, выходящее за рамки одного нервного корешка. Нередко диагноз «дискогенная радикулопатия» ставят пациентам с туннельными невропатиями рук и ног, особенно при синдроме запястного канала и синдроме фибулярного канала.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСКАГЕННОЙ РАДИКУЛОПАТИИ

Лечение радикулопатий является комплексным, включающим как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. В немедикаментозное лечение входит информирование пациента о доброкачественной природе заболевания, возможности самопроизвольного регресса межпозвонковой грыжи, сохранение максимально переносимого объема физической нагрузки, социальной и профессиональной активности [15, 16]. Лечебная гимнастика рекомендуется при пояснично-крестцовой радикулопатии, так как приводит к уменьшению боли и улучшению функционального состояния пациентов [8]. Движения рекомендуется выполнять более осознанно, избегать подъема тяжестей, однако не следует ограничивать свою повседневную активность постельным режимом. Во время пребывания в постели и сна для поддержания правильного положения тела и сохранения неболевой позы возможно использование подушки между ногами [17, 18]. В тех случаях, когда пациенты из-за интенсивной боли вынуждены соблюдать постельный режим, его продолжительность не должна превышать 3–5 дней, более длительное пребывание в постели ухудшает течение и прогноз заболевания.

Также одним из компонентов консервативной терапии является когнитивно-поведенческая терапия и терапия осознанности (mindfulness). Часто пациенты с болью, особенно хронической, имеют коморбидную патологию в виде повышенной тревожности из-за своего состояния, страха инвалидизации. Для преодоления ограничительного поведения, замены дисфункциональных представлений и установок рекомендуется проводить когнитивную часть когнитивно-поведенческой терапии, включающую разъяснение доброкачественности заболевания, низкого риска инвалидизации при своевременном лечении, а также замену негативных представлений на альтернативные, более функциональные, направленные также на преодоление кинезиофобии [15].

Для облегчения состояния пациента, снижения интенсивности болевого синдрома и купирования воспаления следует принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно клиническим рекомендациям, их следует назначать в минимально эффективной дозе на минимально возможный срок [8]. Назначение НПВП сопряжено с класс-специфическими побочными эффектами, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, а также печени и почек. Болевой синдром при радикулопатии имеет высокую интенсивность, требуется назначение субмаксимальных и максимальных доз препаратов, что также сопряжено с повышенным риском побочных эффектов. Для снижения дозы и длительности приема НПВП возможна

их комбинация с высокодозными витаминами группы В, которые потенцируют действие НПВП, а также обладают собственным анальгетическим и слабым противовоспалительным эффектом.

Витамин В₁ (тиамин) играет ключевую роль в энергетическом метаболизме, участвует в поддержании функции мембран нервных клеток, процессах синтеза белков и механизмах регенерации поврежденной нервной ткани, синтезе ацетилхолина, серотонина [19]. В эксперименте было показано, что тиамин обладает противовоспалительной активностью, а именно ингибирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6, фактор некроза опухоли α), подавляет ноцицептивную активность таламуса, снижает гипералгезию и выраженность отека [20]. В эксперименте также были получены данные о дозозависимом обезболивающем эффекте тиамина, т. е. противоболевая активность тиамина была прямо пропорциональна принятой дозе. Значимым также является то, что комбинированный прием витаминов В₁, В₆ и В₁₂ превосходит монотерапию витаминами при оценке противоболевого и противовоспалительного эффекта [21].

Витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид) участвует в синтезе аминокислот и нейромедиаторов, таких как норадреналин, серотонин, дофамин, гамма-аминомасляная кислота, он необходим для синтеза сфингозина, входящего в состав миелиновой оболочки нерва, ускоряет регенерацию поврежденного нервного волокна. Таким образом, противоболевой эффект витамина В₆ реализуется за счет стимуляции антиноцицептивной системы.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в процессах кроветворения, а также в синтезе ДНК миелинотрофных олигодендроцитов и миелина. Также витамин В₁₂ обладает собственным анальгезирующим эффектом у пациентов с острой болью в спине, что было показано в исследовании G.L. Mauro et al. [22]. В лечении острой дискогенной радикулопатии целесообразным является назначение именно инъекционной формы витамина В₁₂. Это связано со сложной системой всасывания цианокобаламина, которая снижается при таких заболеваниях, как гипоацидный гастрит, резекция желудка, а также прием метформина или ингибиторов протонной помпы.

Коанальгетический эффект витаминов В при лечении боли в спине был продемонстрирован во многих зарубежных и российских клинических исследованиях [23–25]. Так, в исследовании M.A. Mibielli et al. сравнивались две группы пациентов с острой болью в спине. Первая группа получала только диклофенак в дозе 50 мг, а вторая – комбинацию диклофенака 50 мг и витаминов группы В внутримышечно (тиамин 50 мг, пиридоксина гидрохлорид 50 мг и цианокобаламин 1000 мкг) в течение 5 дней. В группе, получавшей комбинированную терапию, отмечался более значимый клинический эффект в виде уменьшения выраженности боли (46,5 против 29% в группе монотерапии, $p < 0,05$), а также было получено достоверное улучшение показателей жизни [25]. Результаты клинических исследований комбинированной терапии НПВП и витаминами группы В у пациентов с болью в нижней части спины также были проанализированы

в метаанализе, включившем 1207 пациентов, результаты которого свидетельствуют о преимуществе комбинированной терапии НПВП и витаминов группы В в сравнении с монотерапией НПВП [26]. Назначение витаминов группы В в комбинации с НПВП рекомендовано Минздравом России при острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии для уменьшения боли: витамины группы В (витамин В₁ в комбинации с витаминами В₆ и (или) В₁₂, код анатомо-терапевтическо-химической классификации – А11DB, уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендаций – В) [8].

Препарат Комбилипен (производитель – АО «Фарм-стандарт») является комбинированным высокодозным препаратом витаминов группы В и представлен двумя лекарственными формами – инъекции и таблетки. Раствор для инъекций содержит высокие дозы витаминов группы В: 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксин гидрохлорида и 1000 мкг цианокобаламина. Также в его состав входит лидокаин, который значительно снижает болезненность инъекций. Особенностью таблетированного препарата Комбилипен табс является то, что он содержит в своем составе не тиамин гидрохлорид, а бенфотиамин, который представляет собой жирорастворимую форму тиамин, и, в отличие от тиамин гидрохлорида, обеспечивает более высокую и устойчивую плазменную и внутриклеточную концентрацию витамина В₁, а также обладает практически 100%-й биодоступностью при пероральном приеме. Бенфотиамин достаточно быстро проникает в эпителиальные клетки кишечника, где превращается в тиамин и не разрушается тиаминазой, в отличие от водорастворимого тиамин. При применении бенфотиамин максимальная концентрация тиамин в плазме примерно в 5–7 раз выше по сравнению с приемом обычной дозы тиамин. Также в состав таблетированной формы препарата Комбилипен табс входит 100 мг пиридоксин гидрохлорида и 2 мкг цианокобаламина. Такая доза витамина В₁₂ позволяет избежать передозировки, особенно при назначении ступенчатой терапии витаминами группы В, когда приему таблетированной формы предшествовали инъекции препарата Комбилипен, так как цианокобаламин депонируется в печени.

Таким образом, назначение препаратов линейки Комбилипен оказывает мультимодальный эффект, а именно потенцирует действие НПВП, оказывает собственное противовоспалительное и анальгетическое, а также нейрорегенерирующее действие, т. е. способствует восстановлению функций поврежденного нервного корешка.

В работе О.С. Левина и И.А. Мосейкина показано, что у пациентов с острой дискогенной радикулопатией ступенчатая терапия витаминами группы В (сначала инъекции в течение 10 дней в комбинации с НПВП (диклофенак) с последующим приемом препарата внутрь (бенфотиамин 100 мг + пиридоксин 100 мг в течение 14 дней)) приводила к более выраженному купированию боли. Достоверно снижались такие характеристики боли, как интенсивность и острота, улучшалась переносимость. Важным выводом данного исследования было то, что через 3 мес. болевой синдром в пояснице и ноге отсутствовал или был минимальным у 63% пациентов в группе комбинированной

терапии и только у 50% – в группе монотерапии диклофенаком [27]. Значимая роль витаминов группы В в комбинации с НПВП для профилактики рецидивов боли в спине была показана и в других исследованиях [28].

В связи с этим в лечении как острой боли в спине, так и дискогенной радикулопатии предпочтительна ступенчатая терапия:

- первые 5–10 дней – Комбилипен по 2 мл 1 раз в сутки внутримышечно;
- далее – Комбилипен табс по 1 таблетке 3 раза в сутки продолжительностью до 4 нед.

Высокую эффективность в лечении дискогенной радикулопатии показали эпидуральные инъекции глюкокортикоидных препаратов [7, 8, 29]. Их эпидуральное введение приводит к значительному уменьшению корешкового болевоего синдрома за счет высокой локальной концентрации, в то же время снижаются риски побочных эффектов препарата в сравнении с системным назначением. Визуальный контроль повышает эффективность лечения. Следует проводить эпидуральные блокады не более чем на двух уровнях нервных корешков одновременно и не чаще 4 раз в год [8].

Так как болевой синдром при радикулопатии носит смешанный (ноцицептивный и невропатический) характер, пациентам показано назначение антиконвульсантов, например, прегабалина или габапентина. Антидепрессанты также могут быть рекомендованы, особенно при хроническом течении радикулопатии и наличии сопутствующей депрессии [8].

Рациональная физическая нагрузка, лечебная гимнастика, эрготерапия в комбинации с медикаментозными препаратами в долгосрочной перспективе сопоставимы по эффективности с хирургическим лечением радикулопатий [6]. В составе комплексной терапии также возможно применение мануальной терапии и иглорефлексотерапии [30, 31].

Хирургические методы лечения представлены малоинвазивной эндоскопической микродискэктомией, выполняемой при подтвержденной компрессии спинномозгового корешка компонентами МПД. Оперативное лечение не имеет долгосрочных преимуществ по сравнению с консервативной терапией, но сокращает время нетрудоспособности пациентов [6].

Дискогенная радикулопатия имеет благоприятный прогноз. У большинства пациентов болевой синдром, а также неврологические расстройства регрессируют в течение года, при этом клинические симптомы улучшаются в среднем через $1,33 \pm 1,34$ месяца, а регресс грыжи диска по данным МРТ позвоночника наблюдается через $9,27 \pm 13,32$ месяца [32].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В Клинику нервных болезней Университетской клинической больницы №3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) обратился пациент О., 35 лет, предъявляющий жалобы на острые боли в поясничном отделе позвоночника до 8 баллов по ВАШ, иррадиирующие

по наружной поверхности бедра и передней поверхности голени до 1-го пальца стопы, онемение в зоне боли, ограничение объема движений в поясничном отделе позвоночника, более выраженное при наклоне вправо. Данные жалобы беспокоили около 2 нед., когда на фоне интенсивной физической нагрузки (поднятие тяжести) остро возник болевой синдром. Пациент обращался к неврологу амбулаторно по месту жительства, получал курсы НПВП, миорелаксантов с незначительным и недолговременным эффектом.

В неврологическом статусе: сухожильные рефлексы в руках и ногах симметричны, патологических симптомов нет, мышечный тонус не изменен. Объем активных движений в правой ноге ограничен из-за болевого синдрома. Не уверенно стоит на пятке справа. Снижение поверхностной чувствительности в зоне иннервации L₅ корешка справа. Положительный симптом Ласега справа с угла 30°. Положительный SLUMP-тест справа. При кашле усиление боли с иррадиацией в правую ногу. Болезненность при пальпации крестцово-подвздошного сочленения, грушевидной мышцы справа. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В отделении проведена коррекция консервативной терапии: добавлены Комбилипен 2,0 мл внутримышечно, габапентин (Конвалис) 300 мг по 1 капсуле 3 раза в день с последующим увеличением дозы до 1800 мг, толперизон 450 мг по 1 таблетке 1 раз в день.

По результатам МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлена экструзия диска L₄–L₅ на широком основании, латерализованная вправо с признаками компрессии правого корешка L₅ (рисунок).

Таким образом, на основании остро развившейся невропатической боли в зоне иннервации корешка L₅ справа, данных неврологического осмотра (гипестезия в дерматоме, иннервируемом корешком L₅ справа), сохраненных сухожильных рефлексов, положительных симптомов натяжения был поставлен следующий клинический диагноз: острая правосторонняя вертеброгенная люмбоишалгия, грыжа диска L₄–L₅, компрессионно-ишемическая дискогенная радикулопатия L₅ справа.

Рекомендовано воздержание от длительного постельного режима, назначена щадящая гимнастика в виде разгибательных упражнений МакКензи с постепенным расширением двигательного диапазона, объяснены основы эргономики, а также проведена беседа о характере заболевания и возможности спонтанной резорбции грыж.

Пациент был консультирован нейрохирургом, произведена эпидуральная трансфораминальная диагностическая блокада на уровне межпозвонкового отверстия L₄–L₅ справа с *Sol. Lidocaini* 2% 1,0 под рентгенологическим контролем. Получен выраженный регресс боли до 1–2 баллов по ВАШ продолжительностью около 2 ч. Через 2 дня была проведена повторная эпидуральная трансфораминальная лечебно-диагностическая блокада на уровне межпозвонкового отверстия L₄–L₅ справа с *Sol. Lidocaini* 2% 1,0 + *Sol. Dexametasoni* 4 mg/ml 2,0 с положительным эффектом в виде регресса болевого синдрома. Учитывая значимый регресс болевого синдрома, отсутствие прогрессирующих двигательных нарушений

и признаков компрессии корешков конского хвоста, оперативное вмешательство пациенту не показано.

Однако у пациента появились боли ноющего характера в ягодичной области справа с иррадиацией по наружной поверхности правой ноги. При осмотре сохранялась болезненность при пальпации грушевидной мышцы справа, симптомы Бонне – Бобровниковой, Пейса, Фрайнберга справа [33]. Согласно результатам, полученным в работе М.А. Ивановой и др., скелетно-мышечные болевые синдромы наблюдаются в 67% случаев у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией [6]. Поэтому важно проведение не только неврологического, но и нейроортопедического обследования для выявления всех возможных источников боли. Пациент прошел индивидуальный курс лечебной гимнастики, обучился самостоятельным упражнениям по постизометрической релаксации грушевидной мышцы, продолжил прием миорелаксанта.

Перед выпиской пациенту было рекомендовано продолжить терапию, а именно прием препарата Комбилипен табс по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 мес., индивидуальный план лечебной физкультуры. Даны рекомендации по дальнейшему образу жизни (лечебная физкультура, необходимость сохранения повседневной активности).

На повторной консультации невролога через 1 мес. пациент отмечает практически полный регресс болевого

● **Рисунок.** МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: грыжа диска L₄–L₅

● **Figure.** MRI of the lumbosacral spine: disc herniation L₄–L₅



синдрома и чувствительных нарушений, восстановление полной трудовой и социальной деятельности. При неврологическом осмотре сохраняется гипалгезия в зоне иннервации правого L₅ корешка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль в спине является одной из самых частых причин обращения пациентов к неврологам и врачам общей практики. Дискогенная радикулопатия характеризуется интенсивным болевым синдромом смешанного характера и сопровождается объективными неврологическими симптомами. Осведомленность врачей о современных подходах к диагностике и методах лечения радикулопатий представляется очень важной. При правильном и своевременном лечении боли в спине и радикулопатий прогноз представляется доброкачественным.

Для снижения повторных эпизодов боли в спине рекомендована профилактика, в которую входит активный образ жизни, избегание чрезмерных эмоциональных переживаний, дозированные физические нагрузки, занятия

спортом, йогой, разъяснительные беседы, в которых целесообразно осветить следующие вопросы:

1) беседа с пациентом о важности ограничения постельного режима и сохранения двигательной, а также социальной и профессиональной активности. Необходимо определить факторы риска боли в нижней части спины у пациента и найти способы их устранения или минимизации их влияния на жизнь и повседневную реализацию пациента, улучшив тем самым качество его жизни;

2) подборка комплекса лечебной гимнастики и назначение курсов индивидуальных или групповых занятий для повышения выносливости пациента, укрепления мышечного корсета, увеличения объема движений (в том числе в поясничном отделе позвоночника и конечностях), улучшения координации движений и оксигенации тканей;

3) когнитивно-поведенческая терапия как сочетание когнитивных и поведенческих техник для устранения дезадаптивных мыслей и формирования программы [34].

Поступила / Received 27.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024

Принята в печать / Accepted 26.03.2024

Список литературы / References

- Fatoye F, Gebrye T, Mbada CE, Useh U. Clinical and economic burden of low back pain in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(4):e064119. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064119>.
- Chou R. Low Back Pain. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):ITC113–ITC128. <https://doi.org/10.7326/AITC202108170>.
- Maier C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *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).
- Safiri S, Nejadghaderi SA, Noori M, Sullman MJM, Collins GS, Kaufman JS et al. The burden of low back pain and its association with socio-demographic variables in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06178-3>.
- Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Ачкасов ЕЕ, Баранцевич ЕР, Барулин АЕ, Бахтатдзе МА и др. *Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины: клинические рекомендации*. М.; 2023. 53 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/778_1.
- Иванова МА, Парфенов ВА, Исайкин АИ. Консервативное лечение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (результаты проспективного наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):59–65. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-59-65>.
- Ivanova MA, Parfenov VA, Isaikin AI. Conservative treatment for patients with discogenic lumbosacral radiculopathy: results of a prospective follow-up. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-59-65>.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>.
- Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>.
- Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Ачкасов ЕЕ, Баранцевич ЕР, Барулин АЕ, Бахтатдзе МА и др. *Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия: клинические рекомендации*. М.; 2023. 57 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/777_1.
- Polston DW. Cervical radiculopathy. *Neurol Clin*. 2007;25(2):373–385. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.01.012>.
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. *Боль в спине: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с.
- Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ, Федосеев СР, Заграничная ВД. Метаморфоз грыжи межпозвоночного поясничного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):46–53. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-46-53>.
- Isaikin AI, Akhmedzhanova LT, Fedoseev SR, Zagranichnaya VD. Metamorphosis of a herniated lumbar disc. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-46-53>.
- Bermudez-Lekerika P, Crump KB, Tseranidou S, Nüesch A, Kanelis E, Alminnawi A et al. Immuno-Modulatory Effects of Intervertebral Disc Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:924692. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.924692>.
- Peng BG. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop*. 2013;4(2):42–52. <https://doi.org/10.5312/wjo.v4.i2.42>.
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. *Боль в нижней части спины: мифы и реальность*. М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/842/733>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):107–112. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
- Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85–94. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-85-94>.
- Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-85-94>.
- Парфенов ВА. Острая дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. *Медицинский совет*. 2020;(2):26–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-26-32>.
- Parfenov VA. Acute discogenic lumbosacral radiculopathy. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(2):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-26-32>.
- Головачева АА, Головачева ВА. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):61–68. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68>.
- Golovacheva AA, Golovacheva VA. Kinesiotherapy in chronic back pain and combined tension type headache. *Russian Neurological Journal*. 2023;28(3):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68>.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(1):5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>.
- Zaringhalam J, Akbari A, Zali A, Manaeji H, Nazemian V, Shadnough M, Ezzatpanah S. Long-Term Treatment by Vitamin B1 and Reduction

- of Serum Proinflammatory Cytokines, Hyperalgesia, and Paw Edema in Adjuvant-Induced Arthritis. *Basic Clin Neurosci*. 2016;7(4):331–340. <https://doi.org/10.15412/JBCN.03070406>.
21. Головачева ВА, Головачева АА. Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):117–122. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
 22. Golovacheva VA, Golovacheva AA. B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for non-specific back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):117–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
 23. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000;4(3):53–58. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/200.pdf>.
 24. Данилов АБ. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? *РМЖ*. 2010;18(31):35–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevooy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine_vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/.
 25. Danilov AB. Treatment of acute back pain: B vitamins or NSAIDs? *RMJ*. 2010;18(31):35–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevooy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine_vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/.
 26. Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ, Девликамова ФИ. Оценка эффективности комплексного препарата витаминов группы В в комбинированной терапии поясничных радикулопатий. *Медицинский совет*. 2020;(21):42–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-42-47>.
 27. Maksimov YuN, Khaibullina DKh, Devlikamova FI. Evaluation of the efficacy of a vitamin B complex supplement in the combination treatment of lumbar radiculopathy. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-42-47>.
 28. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589–2599. <https://doi.org/10.3111/13696990903246911>.
 29. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766–781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>.
 30. Левин ОС, Мосейкин ИА. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Международный неврологический журнал*. 2011;(5):40–46. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21548>.
 31. Levin OS, Moseikin IA. Vitamin B complex (miltgamma) for the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *International Neurological Journal*. 2011;(5):40–46. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21548>.
 32. Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):98–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-98-102>.
 33. Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):98–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-98-102>.
 34. Rivera CE. Lumbar Epidural Steroid Injections. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018;29(1):73–92. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2017.08.007>.
 35. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Давыдов ОС, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-27112023-5-4-12>.
 36. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Davydov OS, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-27112023-5-4-12>.
 37. Huang Z, Liu S, Zhou J, Yao Q, Liu Z. Efficacy and Safety of Acupuncture for Chronic Discogenic Sciatica, a Randomized Controlled Sham Acupuncture Trial. *Pain Med*. 2019;20(11):2303–2310. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz167>.
 38. Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, Gokaslan A, McGovern K, Bydon A. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:136–141. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.02.013>.
 39. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Леонтьева МС, Мандра ЕВ. Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):54–61. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-54-61>.
 40. Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Leontieva MS, Mandra EV. Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-54-61>.
 41. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62–67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67>.
 42. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Т. Ахмеджанова
 Концепция и дизайн исследования – Л.Т. Ахмеджанова, О.А. Солоха
 Написание текста – Л.Т. Ахмеджанова
 Сбор и обработка материала – Л.Т. Ахмеджанова
 Обзор литературы – Л.Т. Ахмеджанова, М.Д. Николаев
 Анализ материала – Л.Т. Ахмеджанова
 Редактирование – Л.Т. Ахмеджанова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Т. Ахмеджанова

Contribution of authors:

Concept of the article – Louiza T. Akhmedzhanova
 Study concept and design – Louiza T. Akhmedzhanova, Oksana A. Solokha
 Text development – Louiza T. Akhmedzhanova
 Collection and processing of material – Louiza T. Akhmedzhanova
 Literature review – Louiza T. Akhmedzhanova, Maksim D. Nikolaev
 Material analysis – Louiza T. Akhmedzhanova
 Editing – Louiza T. Akhmedzhanova
 Approval of the final version of the article – Louiza T. Akhmedzhanova

Информация об авторах:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; luiziana78@mail.ru

Солоха Оксана Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; soloxa71@mail.ru

Николаев Максим Дмитриевич, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; maksimnikolaev98@gmail.com

Information about the authors:

Louiza T. Akhmedzhanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; luiziana78@mail.ru

Oksana A. Solokha, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; soloxa71@mail.ru

Maksim D. Nikolaev, Clinical Resident of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; maksimnikolaev98@gmail.com

Согласованный и обоснованный выбор лекарственного средства и способа его введения – ключ к повышению приверженности лечению остеоартрита

И.С. Дыдыкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

О.Г. Алексеева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>, alexeevamma@mail.ru

П.С. Коваленко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

М.Э. Иванова², mary_iv13@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

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

Резюме

Необходимость соблюдения комплексного подхода при назначении лечения пациентам, страдающим остеоартритом (ОА), ни у кого не вызывает сомнений. Совершенно очевидно, что успех зависит как от выполнения рекомендаций по модификации образа жизни, так и от внедрения фармакологических средств с разным составом и механизмом действия, направленных на уменьшение боли, скованности, воспаления, нормализацию функции суставов, предупреждение разрушения хряща. Арсенал таких препаратов увеличивается, а доказательная база эффективности и безопасности обогащается. Учитывая гетерогенность пациентов ОА, обращающихся за помощью с точки зрения пола, возраста, индекса массы тела, финансового достатка, коморбидности, клинических проявлений заболевания, рентгенологической стадии болезни и ее длительности, опыта предыдущего лечения, актуальным является обоснованный и согласованный с пациентом выбор не только препарата, но и способа введения. В статье приводится клинический пример обоснованного и согласованного выбора лечения пациентке с генерализованной формой ОА, синовитом коленного сустава, страдающей ожирением, депрессией, низкой приверженностью лечению на примере назначения хондропротектора, активным компонентом которого является биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы. Эффект лечения подтвержден клиническими и инструментальными методами оценки в динамике.

Ключевые слова: генерализованная форма остеоартрита, остеоартрит коленных суставов, синовит, артроз межпозвоночных сочленений, артралгии, инъекционная терапия

Для цитирования: Дыдыкина ИС, Алексеева ОГ, Коваленко ПС, Иванова МЭ. Согласованный и обоснованный выбор лекарственного средства и способа его введения – ключ к повышению приверженности лечению остеоартрита. *Медицинский совет.* 2024;18(3):129–137. <https://doi.org/10.21518/ms2024-141>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Consistent and informed choice of drug and route of administration is key to increasing adherence to osteoarthritis treatment

Irina S. Dydykina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

Olga G. Alekseeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>, alexeevamma@mail.ru

Polina S. Kovalenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

Maria E. Ivanova², mary_iv13@mail.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

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

Abstract

The need to follow an integrated approach when prescribing treatment for patients suffering from osteoarthritis (OA) is beyond doubt. It is clear that success depends on the implementation of recommendations for both lifestyle modification and the introduction of pharmacological agents with different compositions and mechanisms of action aimed at reducing pain, stiffness, inflammation, normalizing joint function, and preventing cartilage destruction. The arsenal of such drugs is increasing, and the evidence base of effectiveness and safety is being enriched. Considering the heterogeneity of OA patients seeking help in terms of gender, age, body mass index, financial wealth, comorbidity, clinical manifestations of the disease, radiological stage of the disease and its duration, experience of previous treatment, a reasonable and agreed upon choice with the patient not only of the drug is relevant, but also the method of administration. The article provides a clinical example of a justified

and coordinated choice of treatment for a patient with a generalized form of OA, synovitis of the knee joint, suffering from obesity, depression, low adherence to treatment using the example of prescribing a chondroprotector, the active component of which is a bioactive extract from small sea fish. The treatment effect was confirmed by clinical and instrumental assessment methods over time.

Keywords: generalized osteoarthritis, osteoarthritis of the knee joints, synovitis, arthrosis of intervertebral joints, arthralgia, injection therapy

For citation: Dydykina IS, Alekseeva OG, Kovalenko PS, Ivanova ME. Consistent and informed choice of drug and route of administration is key to increasing adherence to osteoarthritis treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):129–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-141>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенная форма хронического прогрессирующего заболевания суставов и причина быстрорастущей инвалидности во всем мире. По данным исследования глобального бремени болезней и травм (GBD 2019 г.), более 500 млн человек (7% населения планеты) испытывают хроническую боль в суставах вследствие ОА. На 48% отмечен рост числа пациентов с этим заболеванием за последние 30 лет [1]. По прогнозам экспертов, к 2050 г. ОА будет страдать 130 млн человек, и это — серьезная медицинская и социальная проблема [2]. Анализ динамики пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за период с 2013 по 2017 г. показал, что число пациентов с ОА в нашей стране увеличилось на 3,7% и составило 4 302 821 человек [3]. Однако, по данным эпидемиологических исследований, количество пациентов с ОА может достигать 15 млн человек [4].

Травмы в анамнезе и нарушение целостности структур, образующих сустав, нарушение ремоделирования субхондральной кости, синовиальное воспаление и потеря суставного хряща являются основными звеньями патогенеза ОА [5]. Провоспалительные цитокины, особенно IL-1β и TNF-α, управляют катаболическими процессами, которые преобладают над анаболическими, и способствуют прогрессированию ОА. Установлено, что ожирение является модифицируемым фактором риска и может напрямую влиять на развитие ОА из-за связанного с ним воспаления [6, 7]. Выделен метаболический фенотип ОА, который обусловлен как избыточным отложением жира, так и активацией адипокинов, гипергликемией и эндокринным дисбалансом [8].

Ведение пациентов с ОА затруднено из-за полиморбидности, частота которой среди лиц в возрасте 50 лет и старше может составлять 45–72% и имеет устойчивую тенденцию к росту по мере увеличения возраста пациентов [9]. По данным, полученным в ходе многоцентрового международного исследования, самая высокая распространенность полиморбидности отмечена в России (71,9%), а самая низкая — в Китае (45,1%) [10].

Таким образом, пожилой возраст, ожирение, механические нагрузки, травмы суставов в анамнезе, хроническое воспаление и полиморбидность оказывают негативное влияние на течение ОА. До настоящего времени точные

механизмы инициации и развития заболевания не известны, а способы и доказательства эффективного замедления прогрессирования ОА, восстановления деградированного хряща противоречивы [11].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА

Современное фармакологическое лечение ОА в первую очередь направлено на контроль боли, тогда как нефармакологические методы сосредоточены на снижении веса, расширении физической активности, использовании ортопедической обуви и вспомогательных средств для ходьбы, дополнительных устройств и приспособлений дома и на работе. Эти положения отражены в международных и российских клинических рекомендациях [12–15].

В качестве симптоматических препаратов, уменьшающих выраженность боли, используют простые анальгетики, такие как ацетаминофен (парацетамол), локальные, пероральные и парентеральные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК). Принципы эффективного и безопасного выбора НПВП и ГК отражены в вышеуказанных рекомендациях. Повсеместно подчеркивается, что проблема безопасности при длительном применении НПВП ограничивает их использование, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [13, 14]. В связи с этим особая роль отведена препаратам хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), которые обозначены как «базисные средства» или симптоматические лекарственные средства замедленного действия для лечения ОА, эффект которых реализуется через 10–14 дней от начала приема [13, 14]. Эти препараты отличает высокий уровень безопасности. Следует отметить, что ХС и ГС (хорошего фармацевтического качества) уменьшают боль, скованность и отечность суставов, продемонстрировали эффект модифицирования течения заболевания (замедление рентгенологического прогрессирования ОА и структурных изменений хряща, увеличение времени до проведения эндопротезирования сустава) [16, 17].

В клинических рекомендациях обозначена также роль гиалуроновой кислоты как второй линии лечения ОА (при неэффективности или невозможности использования ХС и ГС). Сформулированы показания для слабых опиоидов и антидепрессантов при ОА, очередность методов хирургического лечения. В рекомендациях подчеркивается

значимость комплексного подхода при лечении пациентов с ОА, одновременное использование нефармакологических и фармакологических средств [13, 14].

Расширение арсенала и внедрение в клиническую практику новых средств терапии ОА обусловлено целым рядом причин, среди которых особое значение имеет низкая приверженность лечению, которая выражается в несоблюдении режима и длительности приема препаратов, диеты и изменения образа жизни. Установлено, что долгосрочная приверженность лечению хронических заболеваний не превышает 50% [18]. Низкая приверженность характерна для лиц молодого и старческого возраста, с низким уровнем доходов, для мужчин, для пациентов, которые курят, имеют нарушение памяти, склонны с недоверием относиться к врачу, сомневаться в успехе лечения и др. [19]. При ОА отмечается намеренное несоблюдение пациентами полученных рекомендаций, самостоятельное уменьшение дозы НПВП из-за страха повышения артериального давления, поражения печени, почек, образования язвы желудка и других осложнений. Высокая интенсивность боли в суставах, тяжесть симптомов ОА, низкий уровень физической активности способны повысить приверженность лечению [20, 21], в то время как депрессия и высокий уровень коморбидности, наоборот, негативно влияют на приверженность [22].

Способ введения препарата (per os, внутривенно, внутримышечно, внутрисуставно), кратность введения лекарственного вещества (один или несколько раз в сутки, один раз в неделю, в месяц, в год), применение интермиттирующего (прерывистого, повторяющегося) курса лечения способны оказать влияние на приверженность терапии пациентов с ОА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К. 1958 г.р., постоянно проживающая в Московской области, наблюдается в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой около пяти лет с диагнозом «первичный генерализованный (остео)артроз (M15 по МКБ 10)». Впервые обратилась в клинику в феврале 2019 г. с жалобами на боль невоспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника, периодически возникающую боль без ограничения движений в плечевых суставах, боль в коленных суставах, преимущественно механическую (а также стартовую), усиливающуюся во второй половине дня, при длительной ходьбе и физической нагрузке, периодически отмечает припухлость больше в правом коленном суставе, боль и скованность до 10 мин в утренние часы в мелких суставах кистей без признаков артрита.

При сборе анамнеза установлено, что дискомфорт и эпизоды боли в поясничном отделе позвоночника, в плечевых и коленных суставах, в суставах кистей без признаков артрита отмечает в течение с 2016 г. (с 57 лет). До обращения в клинику лечилась самостоятельно народными средствами, при усилении боли по совету подруги принимала нимесулид 200 мг/сут с хорошим эффектом. Однако отметила связь между приемом препарата и повышением артериального давления (АД)

до 150/90–160/100 мм рт. ст., в связи с чем начала прием эналаприла (Ренитек 10 мг/сут) с хорошим эффектом.

В 2019 г. на основании жалоб, клинических проявлений заболевания, результатов обследования (рентген коленных суставов и позвоночника), общего, биохимического и иммунологического анализа крови был установлен диагноз полиостеоартроза, исключены другие системные заболевания соединительной ткани. Даны рекомендации по модификации образа жизни: контролю (снижению) массы тела, увеличению физической активности, ношению ортопедической обуви. Назначен прием глюкозамин сульфата (саше) 1500 мг/сут на ночь в течение 40 дней с повторением курса приема препарата через 3–4 мес. Для купирования боли рекомендован прием ибупрофена 1200 мг/сут или напроксена 1500 мг/сут в сочетании с омезом 20 мг/сут. Назначения по лечению и изменению образа жизни были выполнены частично. Проведен один курс приема ГС с хорошим эффектом. От повторного курса приема препарата воздержалась. Вопреки рекомендациям вела малоподвижный образ жизни. Оправданием послужила самоизоляция в связи с наступлением эпидемии COVID-19, возникновением депрессии после смерти мужа. При боли принимала НПВП.

Повторно обратилась в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2023 г. с усилением боли в спине, в коленных, плечевых суставах, в мелких суставах кистей, припуханием суставов, ограничением движений. Эпизоды боли в суставах стали повторяться чаще, до 4–5 раз в год, продолжительность эпизодов боли увеличилась до двух месяцев. Потребность в приеме НПВП практически ежедневно. Отмечает снижение настроения, потерю интереса к жизни, тоску, апатию, нарушение сна, быструю утомляемость.

Анамнез жизни: росла и развивалась без особенностей. Образование высшее. Работала учителем химии в школе. Вдова. Супруг умер от COVID-19 в 2021 г. После смерти мужа ушла на пенсию из-за депрессии и неспособности концентрировать внимание, отметила проявления забывчивости. Социально-бытовые условия проживания хорошие. Любит работать на садовом участке. Имеет взрослую дочь и сына, четырех внуков. Семья дружная. Вредные привычки отрицает. Менопауза наступила в 50 лет. Признаки климактерического синдрома (приливы жара, гиперемия кожи и др.) не выражены.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (терапия адекватная), хронический гастрит, холецистопанкреатит, в связи с чем соблюдает диету. Операции, травмы, переломы, инфаркт миокарда, инсульт, переливания крови отрицает. Дважды болела ковидом, лечилась амбулаторно в связи с легким течением заболевания. Не вакцинировалась.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, пациентка правильного телосложения, повышенного питания. Рост 165 см (за период наблюдения не изменился), вес стабильный в диапазоне 87–89 кг, индекс массы тела 32 кг/см², соответствует ожирению I степени. Кожные покровы и видимые слизистые не изменены, не гиперемизированы. Лимфатические узлы не увеличены. Мышечный

тонус и сила сохранены. Отмечается незначительная болезненность при пальпации паравертебральных точек, подвижность позвоночника сохранена. В области дистальных суставов 2-го и 4-го пальцев правой кисти, 2-го пальца левой кисти узелковая деформация (узлы Гебердена). Область плечевых суставов не изменена, функция сохранена практически в полном объеме, пальпация безболезненна, отмечает дискомфорт при отведении в стороны и кзади. Отмечается припухлость и болезненность при пальпации коленных суставов, в т. ч. в медиальном отделе. Контуры суставов сглажены. Общая оценка боли в суставах (по мнению пациентки) составила 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценка состояния здоровья (по мнению пациентки) соответствует 5 баллам по ВАШ. Суммарный WOMAC составил 39 баллов: боль – 6 баллов, скованность – 1 балл, оценка состояния функции – 29 баллов. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС = Ps = 64 уд/мин, АД 130/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Область проекции почек не изменена, безболезненна. Пальпация щитовидной железы безболезненна, ее размер не увеличен.

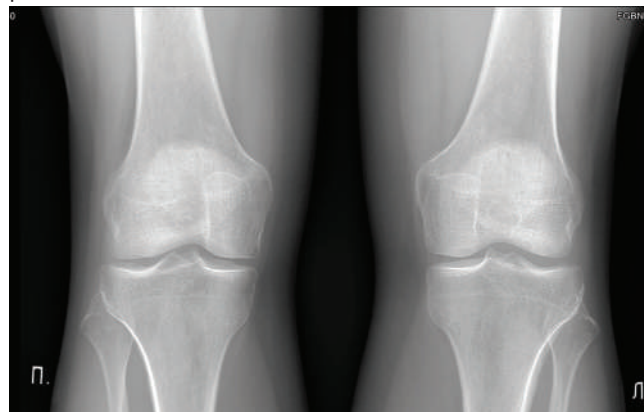
В ноябре 2023 г. проведено дополнительное обследование в динамике. В общем анализе крови и мочи изменений не выявлено, в биохимическом анализе крови изучаемые показатели (трансаминазы, креатинин, глюкоза, холестерин) соответствуют референтным значениям. Показатели СОЭ и СРБ в пределах нормы.

По результатам рентгенографии коленных суставов (рис. 1) сделано заключение, что Rg-картина может соответствовать остеоартриту коленных суставов 1–2-й стадии по Kellgren – Lawrence. За период с 2019 г. значимой отрицательной динамики не отмечено.

Представлено описание: на рентгенограмме коленных суставов, сделанной в прямой проекции, мягкие ткани не изменены, умеренно уплотнены в медиальных отделах. Рентген-прозрачность костной ткани не изменена. Соотношение суставных поверхностей правильное. Суставные поверхности ровные, четкие. Суставные щели сужены в медиальных отделах до 4,5 мм справа и 4,1 мм слева,

● **Рисунок 1.** Рентгенография коленных суставов. Пациентка К. 65 лет, 2023 г.

● **Figure 1.** Knee joints X-Ray of a 65-year-old female patient K. dated 2023.



в латеральных отделах до 4,0 мм справа и 4,4 мм слева. Отмечается заострение межмыщелковых возвышений. На краях суставных поверхностей латеральных мыщелков большеберцовых костей и медиального мыщелка правой бедренной кости формируются небольшие остеофиты.

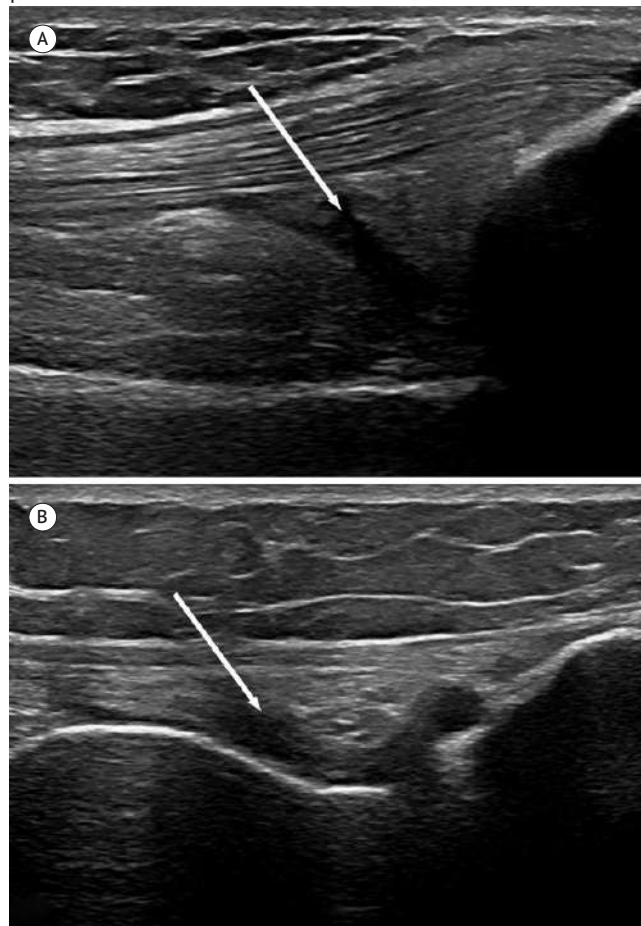
При ультразвуковом исследовании коленных суставов (рис. 2) выявлены признаки синовита правого коленного сустава [стрелка] и начальных дегенеративных изменений.

Описание: синовит правого коленного сустава – визуализируется выпот в полости сустава (анэхогенное подкапсульное содержимое) и минимальная пролиферация синовиальной оболочки (гипоэхогенное утолщение внутрисуставных тканей) [тонкая стрелка]: а) супрапателлярная проекция, продольное сканирование, В-режим; б) латеральная поверхность, продольное сканирование, В-режим.

По результатам обследования было сделано заключение: остеоартрит, генерализованная форма (соответствует первичному генерализованному (остео)артрозу (M15 по МКБ 10)); остеоартрит суставов кистей, узелковая форма (узлы Гебердена); двухсторонний остеоартрит коленных суставов, стадия 1–2, функциональная недостаточность 2; синовит правого коленного сустава; выраженный болевой синдром. Полиартралгии. Признаки остеоартрита плечевых суставов и межпозвоковых сочленений поясничного отдела позвоночника.

● **Рисунок 2.** Ультразвуковое исследование коленных суставов. Пациентка К. 65 лет, ноябрь 2023 г.

● **Figure 2.** Knee joints ultrasound of a 65-year-old female patient K. dated November 2023.



С пациенткой согласовано назначение российского препарата Амбене® Био (АБ), хондропротектора, активным компонентом которого является биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы. Выбор обоснован тем, что препарат может быть рекомендован пациентам как с первичным, так и со вторичным ОА различной локализации (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов), при остеохондрозе и спондилезе, а также имеет благоприятный профиль безопасности при наличии коморбидных состояний. Из двух возможных способов дозирования и вариантов введения препарата: по 1 мл/сут, курс лечения составляет 20 инъекций (по 1 инъекции в сутки в течение 20 дней) или по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней), – пациентка выбрала второй.

Даны разъяснения по составу и механизму действия инновационного препарата, в производстве которого используются процессы экстракции, нано- и ультрафильтрации для получения продукта необходимого состава с высокой степенью чистоты и однородности. В состав биоактивного концентрированного экстракта входят мукополисахариды (ХС), комплекс низкомолекулярных полипептидов с молекулярной массой 300–600 Да, аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка¹. Благодаря синергизму действия всех компонентов препарат предотвращает разрушение макромолекулярных структур тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, что объясняет его обезболивающее действие. Противовоспалительный эффект и регенерация тканей осуществляются благодаря подавлению активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты, которая служит осью для агрегатов протеогликанов, отвечает за вязкоэластические и гигроскопические, вязкоупругие свойства синовиальной жидкости, амортизирует и защищает хрящ при эксплуатации (движении). В очередной раз было указано пациентке на то, что ХС задерживает прогрессирование ОА, уменьшает боль, скованность и отечность суставов, явления синовита, увеличивает время до проведения эндопротезирования сустава [13–17].

Несмотря на то что препарат зарегистрирован и разрешен к применению относительно недавно, проведен целый ряд клинических исследований, результаты которых не позволяют сомневаться в его эффективности и безопасности. Так, на доклиническом этапе на модели экспериментального артрита у крыс и мышей проведено сравнительное исследование фармакологической активности и местнораздражающего действия АБ. В качестве сравнения послужил биоактивный концентрат из мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп), были получены аналогичные результаты в обеих группах².

Опубликованы результаты пострегистрационного сравнительного проспективного наблюдательного многоцентрового клинического исследования «КОЛИБРИ»,

инициированного в 2018 г., в котором установлено, что симптом-модифицирующие свойства АБ сопоставимы с препаратом сравнения, а динамика некоторых параметров была более позитивной [23]. Эти же авторы подготовили *post hoc*-анализ этого исследования, целью которого стала оценка эффективности и безопасности терапии препаратом АБ в сравнении с терапией БКММР у пациентов с ОА крупных и мелких суставов в рутинной клинической практике. Отмечено снижение суточной потребности в НПВП почти в 2 раза, удовлетворительная переносимость и безопасность АБ [24]. Потенциал АБ отражен в обзоре, посвященном лечению боли в спине структурно-модифицирующими препаратами, опубликованном в журнале «Терапевтический архив», что, в свою очередь, подтверждает правильность нашего выбора [25].

Согласованы все вопросы комплексного лечения ОА с пациенткой, а именно:

- изменение образа жизни, прогулки на воздухе, мероприятия по снижению веса, ношение ортопедической обуви и др.;
- прием адекватной гипотензивной терапии, контроль АД;
- необходимость нормализации сна и коррекции депрессивного состояния (направлена на консультацию к медицинскому психологу);
- негативное влияние синовита на течение и прогрессирование ОА;
- целесообразность приема при боли в суставах и спине не только НПВП, но и симптом-модифицирующих препаратов.

Для этого рекомендован АБ внутримышечно по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней). Была обоснована необходимость терапии АБ в интермиттирующем режиме. Повторный курс рекомендовано провести через 6 мес. после завершения первого.

По завершении курса инъекционной терапии препаратом АБ проведено УЗИ коленных суставов в динамике (рис. 3, 4).

Описание результатов исследования: правого коленного сустава, супрапателлярная проекция, продольное сканирование, В-режим: А) до терапии – визуализируется выпот в полости сустава (анэхогенное подкапсульное содержимое) и минимальная пролиферация синовиальной оболочки (гипоэхогенное утолщение внутрисуставных тканей) [тонкая стрелка]; В) после курса терапии – визуализируется уменьшение выпота в полости сустава [тонкая стрелка].

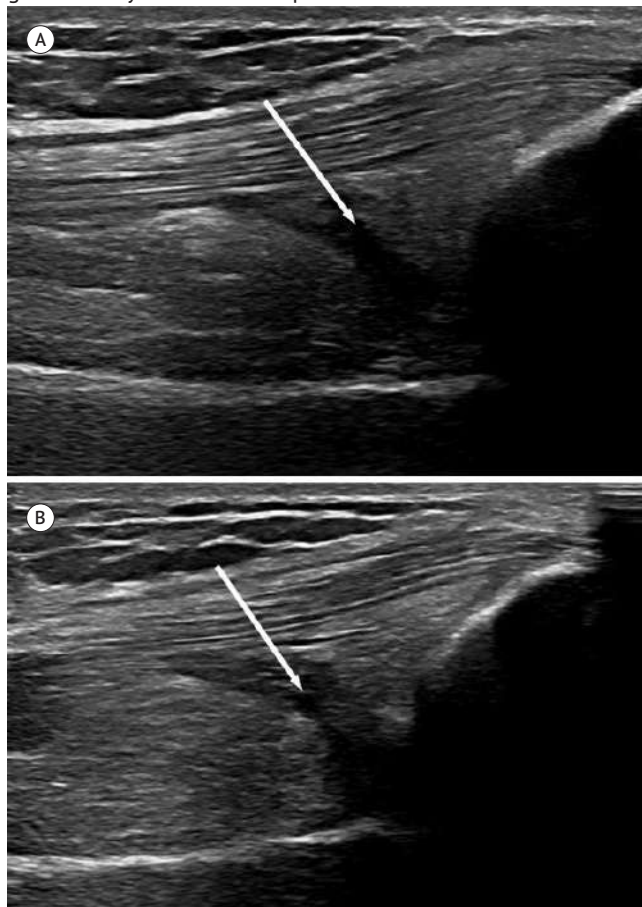
Описание результатов исследования правого коленного сустава, латеральная поверхность, продольное сканирование, В-режим: А) до терапии – визуализируется выпот в полости сустава (анэхогенное подкапсульное содержимое) и минимальная пролиферация синовиальной оболочки (гипоэхогенное утолщение внутрисуставных тканей) [тонкая стрелка]; В) после курса терапии – визуализируется уменьшение выпота в полости сустава [тонкая стрелка]; визуализируется заострение края латерального мыщелка большеберцовой кости [толстая стрелка]; отмечается сужение латеральной щели [звездочка].

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата АМБЕНЕ® Био для медицинского применения. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/ambene-bio-78963>.

² Отчет по сравнительному исследованию фармакологической активности и местнораздражающего действия препарата Амбене® Био и зарегистрированного в РФ референтного препарата Алфлутоп. СПб., 2016.

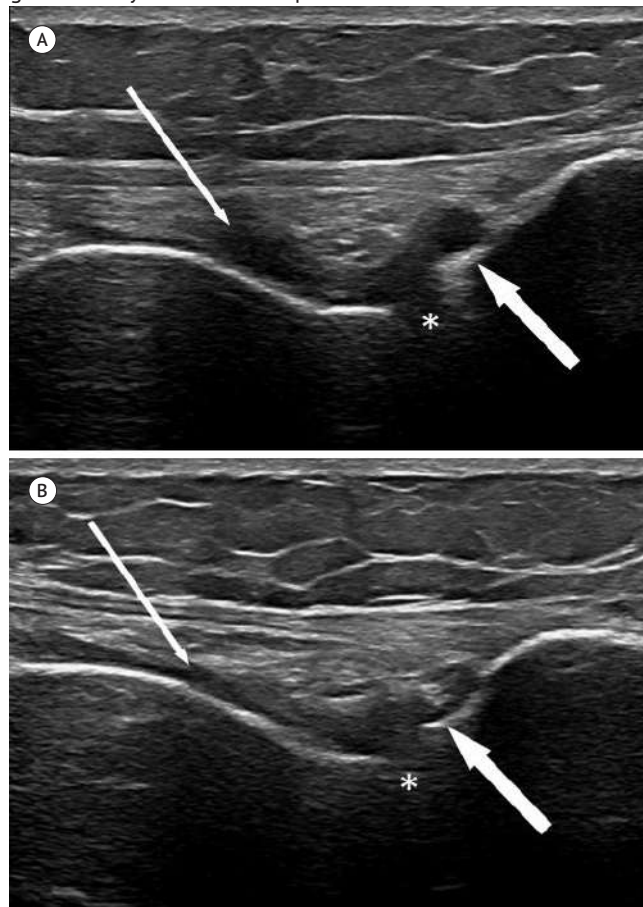
● **Рисунок 3.** Ультразвуковое исследование коленных суставов, сравнение в динамике. Пациентка К. 65 лет, декабрь 2023 г.

● **Figure 3.** Knee joints ultrasound – a comparative analysis of changes in a 65-year-old female patient K. dated December 2023



● **Рисунок 4.** Ультразвуковое исследование коленных суставов, сравнение в динамике. Пациентка К. 65 лет, декабрь 2023 г.

● **Figure 4.** Knee joints ultrasound – a comparative analysis of changes in a 65-year-old female patient K. dated December 2023



При оценке общего состояния отмечено значительное улучшение самочувствия, уменьшение боли в суставах и спине, нормализация сна, уменьшение выраженности симптомов депрессии. Общая оценка боли в суставах (по мнению пациентки) составила 2 балла по ВАШ. Оценка состояния здоровья (по мнению пациентки) соответствует 3 баллам по ВАШ. Суммарный WOMAC составил 15 баллов: боль – 2 балла, скованность – 0 баллов, оценка состояния функции – 13 баллов, что соответствует хорошему результату. Потребность в НПВП не испытывает. Проведенный курс лечения оценивает позитивно. Планирует повторить курс инъекционной терапии препаратом АБ через 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основу современной идеологии (модели) здравоохранения заложены такие принципы, как предиктивность (прогнозирование), превентивность (предотвращение), персонализация и партисипатизм (партнерство, соучастие пациента) [26]. Целью «пациент-ориентированного здравоохранения» является раннее (доклиническое) выявление болезней, факторов риска их возникновения и прогрессирования, разработка и внедрение профилактических мероприятий, в т. ч. осложнений, а также рациональное применение средств терапии с учетом

эффективности и безопасности. Мотивированность и вовлеченность пациента в процесс лечения, ответственность за свое здоровье, совместное принятие решений позволяют реализовать на практике развитие этой модели.

Выбирая и обосновывая способ и комплекс лечебных мероприятий нашей пациентке, мы руководствовались не только клиническими рекомендациями, но и опытом предыдущего лечения, арсеналом лекарственных средств, представленных для лечения ОА. Учитывая пожилой возраст, полиморбидность, синовит коленных суставов, ожирение и, как следствие, высокий риск прогрессирования воспаления и ОА, низкую приверженность лечению вследствие сомнения в успехе лечения, необоснованного отсутствия доверия пероральным формам базисных препаратов для лечения ОА, низкого уровня доходов, забывчивость, признаки депрессии (плохой сон, раздражительность, плаксивость, быстрая утомляемость, чувство тревоги, тоски и др.), было принято решение о назначении инъекционной терапии. В качестве инъекционного препарата предложен АБ, курс из 10 внутримышечных инъекций по 2 мл через день в течение 20 дней, который оценен пациенткой как «оптимальный» и «необременительный». Она была впечатлена тем, что АБ рассматривается в комплексном консервативном лечении ОА как возможная альтернатива хирургическому подходу в трудных

ортопедических ситуациях [27], тем, что целый ряд авторов из разных регионов нашей страны положительно оценивают симптоматический эффект АБ при лечении пациентов с ОА различной локализации [28–30].

Благодаря комплексному и согласованному с пациенткой лечению удалось завершить курс инъекций АБ, уменьшить боль в суставах, подавить синовит, улучшить функцию и общее самочувствие, снизить потребность в НПВП. Чрезвычайно важным и мотивирующим фактором для проведения повторного курса инъекционной терапии является УЗИ-контроль суставов в динамике, который объективно оценивает эффект терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, страдающие ОА, гетерогенны по клиническим проявлениям заболевания (интенсивность и характер боли, скованности, степени выраженности функциональных нарушений), локализации патологических изменений в суставах, количества суставов, вовлеченных в патологический процесс, рентгенологической стадии ОА и мн. др. Огромное значение в отношении прогноза ОА уделяется таким факторам, как синовит, ожирение, метаболический синдром, гипергликемия, полиморбидность,

депрессия. Эффект терапии во много зависит от комплексного подхода, который предполагает сочетание нефармакологических и фармакологических методов лечения, которые направлены не только на купирование боли, но и на модификацию структурных изменений в суставах. Разработаны и внедрены клинические рекомендации, выполнение которых способно улучшить решение медицинской и социальной проблемы, связанной с ОА. Расширение арсенала средств терапии ОА, внедрение методов инъекционной терапии способствует снижению кратности введения препаратов, увеличению биодоступности лекарственного вещества, позволяет улучшить приверженность лечению. При выборе лекарственного средства необходимо обоснование его назначения. АБ является примером инновационного препарата, в производстве которого используются современные нанотехнологии. Благодаря синергизму действия всех компонентов, входящих в состав АБ, достигается структурный, противовоспалительный и симптоматический эффект, что подтверждено в целом ряде клинических исследований и продемонстрировано при описании клинического случая.



Поступила / Received 01.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024

Принята в печать / Accepted 27.03.2024

Список литературы / References

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(9):e508–e522. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00232-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00232-1).
- Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. *Современная ревматология*. 2019;13(4):11–17. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
- Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(4):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Goldring SR. Alterations in periaricular bone and cross talk between subchondral bone and articular cartilage in osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(4):249–258. <https://doi.org/10.1177/1759720X12437353>.
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1988;109(1):18–24. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-1-18>.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1217–1226. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.006>.
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–2126. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60243-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60243-2).
- Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M et al. Global multimorbidity patterns: A cross-sectional, population-based, multi-country study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):205–214. <https://doi.org/10.1093/geron/glv128>.
- Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Мультиморбидность при остеоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):306–313. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-306-313>.
- Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Lila AM, Nasonov EL. Multimorbidity in osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):306–313 (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-306-313>.
- Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, Im HJ. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res*. 2017;5:16044. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM 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>.
- Тихилов ПМ, Корнилов НН, Куляба ТА, Петухов АИ, Сараев АВ, Божкова СВ и др. *Гонартроз: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1.
- Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S, Beckwée D, Boyadzhieva V, Conaghan PG et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;ard-2023-225041. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225041>.
- Reginster J, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):37–47. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01643-8>.

17. Reginster J, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyere O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2959–2967. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2416-2>.
18. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine.* 2005;353:487–497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>.
19. Warren JR, Falster MO, Fox D, Jorm L. Factors influencing adherence in long-term use of statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(12):1298–1307. <https://doi.org/10.1002/pds.3526>.
20. Sale JE, Gignac M, Hawker G. How “bad” does the pain have to be? A qualitative study examining adherence to pain medication in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:272–278. <https://doi.org/10.1002/art.21853>.
21. Ratcliffe J, Buxton M, McGarry T, Sheldon R, Chancellor J. Patients’ preferences for characteristics associated with treatments for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(3):337–345. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh038>.
22. Agustini B, Lotfaliani M, Woods RL, McNeil JJ, Nelson MR, Shah RC et al. Patterns of association between depressive symptoms and chronic medical morbidities in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(8):1834–1841. <https://doi.org/10.1111/jgs.16468>.
23. Феклистов АЮ, Воробьева ЛД, Алексеева ОГ, Сухинина АВ, Андрианова ИА, Меньшикова ИВ и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(3):126–132. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132>.
24. Feklistov AYU, Vorobieva LD, Alekseeva OG, Sukhinina AV, Andrianova IA, Menshikova IV et al. Results of a non-interventional study “Colibri” to evaluate the efficacy and safety of AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. *RMJ. Medical Review.* 2022;6(3):126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132>.
25. Феклистов АЮ, Воробьева ЛД, Алексеева ОГ, Сухинина АВ, Андрианова ИА, Меньшикова ИВ и др. Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей. *Современная ревматология.* 2022;16(6):64–72. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132>.
26. Feklistov AYU, Vorobieva LD, Alekseeva OG, Sukhinina AV, Andrianova IA, Menshikova IV et al. Post hoc analysis of the results of KOLIBRI comparative observational clinical study in patients with knee and small hand joints osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2022;16(6):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-64-72>.
27. Шутеева ТВ. Роль структурно-модифицирующих препаратов в лечении боли в спине. *Терапевтический архив.* 2023;95(8):648–651. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202315>.
28. Shuteeva TV. The role of structure-modifying agents in the treatment of back pain. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2023;95(8):648–651. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202315>.
29. Hood L, Galas D. *P4 Medicine: Personalized, Predictive, Preventive, Participatory: A Change of View that Changes Everything: A white paper prepared for the Computing Community Consortium committee of the Computing Research Association.* 2008. Available at: https://cra.org/cra/wp-content/uploads/sites/2/2015/05/P4_Medicine.pdf.
30. Самодай ВГ, Варфоломеев ДИ, Кузнецова ВП, Рыльков МИ. Комплексное консервативное лечение пациентов как возможная альтернатива хирургическому подходу в трудных ортопедических ситуациях. *Клиницист.* 2022;16(2):58–53. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K662>.
31. Samoday VG, Varfolomeev DI, Kuznetsova VP, Rylkov MI. Comprehensive conservative treatment as a possible alternative to surgery in difficult orthopedic situations. *The Clinician.* 2022;16(2):58–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K662>.
32. Каплунов ОА, Каплунов КО. Современные возможности консервативной терапии остеоартрита крупных суставов. *Фармакология & Фармакотерапия.* 2023;1(1):70–73. https://doi.org/10.46393/27132129_2023_1_70.
33. Kaplunov OA, Kaplunov KO. Modern possibilities of conservative therapy of osteoarthritis of large joints. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2023;1(1):70–73. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27132129_2023_1_70.
34. Башкова ИБ, Бусалаева ЕИ. Сложности в лечении первичного остеоартрита. *Медицинский совет.* 2023;17(3):147–155. <https://doi.org/10.21518/ms2023-078>.
35. Bashkova IB, Busalaeva EI. Difficulties in the treatment of primary osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-078>.
36. Трофимова АС, Уланова ВИ, Беляева ИБ. Анализ терапевтических интервенций при остеоартрите: структурно-модифицирующие и анальгетические аспекты. *Поликлиника.* 2023;(3-2):10–15. Режим доступа: [https://poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page%2010-15.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page%2010-15.pdf).
37. Trofimova AS, Ulanova VI, Belyaeva IB. Analysis of therapeutic interventions for osteoarthritis: structural-modifying and analgesic aspects. *Poliklinika.* 2023;(3-2):10–15. (In Russ.) Available at: [https://poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page%2010-15.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page%2010-15.pdf).

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.С. Дыдыкина

Концепция и дизайн исследования – И.С. Дыдыкина, О.Г. Алексеева

Написание текста – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, О.Г. Алексеева

Сбор и обработка материала – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, О.Г. Алексеева, М.Э. Иванова

Обзор литературы – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, О.Г. Алексеева, М.Э. Иванова

Анализ материала – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, О.Г. Алексеева

Редактирование – И.С. Дыдыкина

Утверждение окончательного варианта статьи – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, О.Г. Алексеева, М.Э. Иванова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina S. Dydykina

Study concept and design – Irina S. Dydykina, Olga G. Alekseeva

Text development – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Olga G. Alekseeva

Collection and processing of material – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Olga G. Alekseeva, Maria E. Ivanova

Literature review – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Olga G. Alekseeva, Maria E. Ivanova

Material analysis – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Olga G. Alekseeva

Editing – Irina S. Dydykina

Approval of the final version of the article – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Olga G. Alekseeva, Maria E. Ivanova

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru

Алексеева Ольга Геннадьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; alexeevamma@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru

Иванова Мария Эдуардовна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mary_iv13@mail.ru

Information about the authors:

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Rheumatoid Arthritis Evolution Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru

Olga G. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Instrumental Examination Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; alexeevamma@mail.ru

Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Associate, Rheumatoid Arthritis Evolution Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru

Maria E. Ivanova, Student of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mary_iv13@mail.ru

Тофацитиниб как средство оптимизации лечения ревматоидного артрита на амбулаторном этапе (клинические наблюдения)

И.Б. Башкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

И.В. Мадянов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

³ Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Резюме

В сообщении приводятся два клинических случая использования тофацитиниба при ведении больных ревматоидным артритом (РА) врачом-ревматологом на амбулаторном этапе в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». В первом клиническом случае описана история болезни пациентки (возраст 48 лет, длительность РА 20 лет), в которой продемонстрированы трудности выбора патогенетической терапии при поздней стадии РА. Последовательно назначенные четыре синтетических базисных противовоспалительных (метотрексат, сульфасалазин, циклофосфамид, лефлуномид) и два генно-инженерных биологических (инфликсимаб, ритуксимаб) препарата не позволили достичь у больной ремиссии заболевания. Снижение активности болезни было отмечено после подключения третьего биологического препарата – этанерцепта, лечение которым пришлось прервать из-за планирования беременности. Возврат к комбинированному лечению после родов не привел к повторному «успеху». Положительный результат удалось достичь через 12 нед. после подключения тофацитиниба в дозе 10 мг/сут, что обеспечило снижение активности РА до умеренной и полную отмену глюкокортикоидов. Учитывая неполный клинический эффект, ревматологом поликлиники доза тофацитиниба была повышена до 20 мг/сут, что привело к достижению низкой активности РА, сохраняющейся на протяжении 5 лет. Второй случай демонстрирует эффективность включения тофацитиниба в схему лечения РА в качестве препарата «второй линии». У больной (возраст 46 лет, длительность РА 10 лет) с долговременной лекарственной (метотрексат 25 мг/нед) клинко-лабораторной ремиссией РА после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей развилось обострение заболевания. Несмотря на трехкомпонентную терапию базисными противовоспалительными препаратами, у пациентки отмечалось сохранение высокой активности РА, что привело к пересмотру патогенетической терапии – подключению тофацитиниба в дозе 10 мг/сут с клиническим эффектом препарата спустя 4 нед. Достигнутая клинко-лабораторная ремиссия заболевания сохраняется на протяжении двух лет. В условиях амбулаторной практики тофацитиниб может стать эффективным средством для оптимизации лечения РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, ингибиторы янус-киназ, таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Башкова ИБ, Мадянов ИВ. Тофацитиниб как средство оптимизации лечения ревматоидного артрита на амбулаторном этапе (клинические наблюдения). *Медицинский совет*. 2024;18(3):139–147. <https://doi.org/10.21518/ms2024-083>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tofacitinib as a means of optimizing the treatment of rheumatoid arthritis at the outpatient stage (clinical cases)

Inna B. Bashkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Igor V. Madyanov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia

³ Institute for the Improvement of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia

Abstract

Two clinical cases of tofacitinib use in the management of rheumatoid arthritis (RA) patients by a rheumatologist at the outpatient stage within the framework of the “Treatment to Target” strategy are presented. The first clinical case describes the case history of a female patient (age 48 years, RA duration 20 years), which demonstrates the difficulties in selecting pathogenetic

therapy for late-stage RA. Consecutively prescribed four synthetic baseline anti-inflammatory drugs (methotrexate, sulfasalazine, cyclophosphamide, leflunomide) and two genetically engineered biological drugs (infliximab, rituximab) failed to achieve remission of the disease in the patient. Decrease in disease activity was noted after connection of the third biological drug – etanercept, treatment with which had to be interrupted due to pregnancy planning. The return to the combined treatment after childbirth did not lead to repeated “success”. A positive result was achieved 12 weeks after tofacitinib at a dose of 10 mg/day, which provided a decrease in RA activity to moderate and complete withdrawal of glucocorticoids. Given the incomplete clinical effect, tofacitinib dose was increased to 20 mg/day by the outpatient rheumatologist, which resulted in achieving low RA activity persisting for 5 years. The second case demonstrates the effectiveness of tofacitinib inclusion in the RA treatment regimen as a “second-line” drug. A patient (age 46 years, RA duration 10 years) with long-term drug (methotrexate 25 mg/week) clinical and laboratory remission of RA after an upper respiratory tract infection developed an exacerbation of the disease. Despite three-component therapy with baseline anti-inflammatory drugs, the patient had persistence of high RA activity, which led to the revision of pathogenetic therapy – tofacitinib at a dose of 10 mg/day with clinical effect of the drug after 4 weeks. The achieved clinical and laboratory remission of the disease has been maintained for two years. In outpatient practice tofacitinib can be an effective tool for optimizing RA treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, tofacitinib, Janus kinase inhibitors, targeted synthetic baseline anti-inflammatory drugs

For citation: Bashkova IB, Madyanov IV. Tofacitinib as a means of optimizing the treatment of rheumatoid arthritis at the outpatient stage (clinical cases). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):139–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-083>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является самым распространенным и инвалидизирующим ревматическим заболеванием, медико-социальные последствия которого по-прежнему представляют серьезную проблему для всего человечества.

В соответствии с реалиями настоящего времени при лечении пациентов с РА рекомендуется достигать ремиссии или низкой активности (в случае длительного течения заболевания). Постановка столь амбициозных целей стала возможной благодаря успешному внедрению в клиническую практику новых классов высокоэффективных лекарственных препаратов, направленных на различные звенья патогенеза РА и позволяющих проводить персонализированную фармакотерапию с учетом индивидуальных особенностей пациента и характера течения заболевания. На сегодняшний день арсенал лекарственных средств, используемых при РА, включает следующие группы препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (СБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и, наконец, таргетные СБПВП, которые, несмотря на то, что внедрены в клиническую практику сравнительно недавно, начинают занимать все более прочное место в лечении в РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» [1].

С внедрением в клиническую практику группы таргетных СБПВП, самым известным и наиболее апробированным из которых является тофацитиниб, открылись новые возможности лечения РА. Тофацитиниб, как и другие препараты из этой группы, относящиеся к ингибиторам янус-киназ, позволяет проводить персонализированную терапию РА у пациентов с отсутствием эффекта не только на традиционные СБПВП, но и даже на ГИБП [2, 3]. Эффективность тофацитиниба была показана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом или другими СБПВП [4–6].

Тормозящее влияние янус-киназ на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription proteins) обеспечивает не только снижение продукции провоспалительных цитокинов, но и модуляцию иммунного ответа [7], что весьма актуально для РА. При сопоставимом механизме действия (блокада эффектов цитокинов, участвующих в воспалении) ГИБП и тофацитиниба у последнего препарата имеются преимущества. Будучи синтетическим низкомолекулярным соединением непептидной структуры, для тофацитиниба, равно как и для других представителей класса препаратов ингибиторов янус-киназ, нехарактерно образование нейтрализующих антител, способных в свою очередь привести к развитию вторичной резистентности вследствие снижения сывороточной концентрации лекарственного препарата и проявлению нежелательных явлений, прежде всего инфузионных реакций [8]. Другим преимуществом тофацитиниба перед ГИБП является пероральная форма препарата. Пероральный прием препарата в ряде клинических ситуаций (частые командировки, невозможность обеспечить температурный режим хранения и транспортировки препарата, выраженные деформации кистей, не позволяющие самостоятельно выполнить подкожные инъекции, труднодоступность медицинской помощи и проч.) делает данную терапию более доступной для пациента. Эти и другие преимущества расширяют возможности по использованию тофацитиниба в амбулаторной практике [9].

Согласно российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с РА, утвержденным в 2021 г., при установлении диагноза РА препаратом «первой линии» следует рассматривать метотрексат в отсутствие противопоказаний к его назначению [10]. При отсутствии факторов риска нежелательных лекарственных реакций (пожилой возраст, гематологические нарушения, патология печени, почек и др.) рекомендуется быстрая эскалация дозы метотрексата до 25 мг/нед в течение 3–4 мес. с ежемесячной оценкой его переносимости и эффективности. В случае неполного терапевтического

эффекта и/или неудовлетворительной переносимости перорально принимаемого метотрексата рекомендуется осуществить перевод пациента на парентеральное (предпочтительнее подкожное) введение препарата. Оценку эффективности проводимого лечения следует осуществить не позднее трех месяцев с момента старта патогенетической терапии, ориентируясь на критерии эффективности EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology): снижение индекса DAS28 (Disease Activity Score 28) более чем на 0,6 при умеренной степени активности РА и более чем на 1,2 – в случае исходно высокой активности болезни [11].

При недостаточной эффективности терапии метотрексатом и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза возможно переключение на другие СБПВП (лефлуномид в дозе 20 мг/сут или сульфасалазин в дозе 2–3 г/сут) либо проведение комбинированной трехкомпонентной терапии, включающей метотрексат, сульфасалазин и гидроксихлорохин в полных терапевтических дозах.

До недавнего времени в случае наличия факторов риска неблагоприятного прогноза (полиартрит, высокие значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и/или С-реактивного белка (СРБ), повышенный уровень ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), быстрое появление или увеличение количества костных эрозий) и/или недостаточной эффективности, и/или неудовлетворительной переносимости метотрексата в режиме монотерапии или в комбинации с другими СБПВП в качестве препаратов «второй линии» терапии РА рассматривались ГИБП. И только в случае неэффективности этой группы прибегали к включению в схему лечения таргетных СБПВП, среди которых самым первым, а потому наиболее назначаемым и апробированным является тофацитиниб [12].

Оправданность такого подхода демонстрирует следующее клиническое наблюдение (представлено с согласия пациентки).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка С., 48 лет, экономист. Дебют серонегативного РА в возрасте 29 лет (2004 г.) сопровождался появлением стойких артритов плечевых, коленных и голеностопных суставов, длительным субфебрилитетом, повышением СОЭ до 62 мм/ч, отсутствием эффекта от приема НПВП. В тот период было выполнено несколько инъекций внутрисуставного введения бетаметазона в полость воспаленных суставов с эффектом последствия 3–4 нед. Спустя год сохранялась высокая клиничко-лабораторная активность заболевания с конституциональными проявлениями, отмечалась сероконверсия РФ. В условиях ревматологического стационара была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 1,5 г с последующим назначением преднизолона 7,5 мг/сут (с дальнейшим повышением дозы до 20 мг/сут ввиду недостаточной эффективности) и инициацией терапии метотрексатом в дозе 15 мг/нед. В последующие 5 лет предпринимались попытки подбора СБПВП (прием сульфасалазина в течение

8 мес., внутривенное введение циклофосфида в курсовой дозе 14,4 г, проведение комбинированной терапии метотрексатом 20 мг/нед и лефлуномидом 20 мг/сут). Проводились неоднократные внутрисуставные инъекции бетаметазона в полость коленных и голеностопных суставов.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки сохранялась высокая клиничко-лабораторная и иммунологическая активность заболевания. Поэтому в 2011 г. (через 7 лет после дебюта заболевания) в схему лечения РА был включен ГИБП – инфликсимаб (из расчета 3 мг/кг), позитивный эффект которого через 9 мес. редуцировался, вследствие чего был назначен ГИБП с другим механизмом действия – ритуксимаб в курсовой дозе 2000 мг. Продолжена терапия метотрексатом в максимальной дозе 25 мг/сут в виде подкожных инъекций. Была достигнута умеренная активность РА (индекс DAS28 4,8). Вследствие многолетнего приема глюкокортикоидов у пациентки развился асептический некроз головки правой бедренной кости и вторичный коксартроз, что послужило поводом для проведения тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава в конце 2012 г.

В 2013 г. (через 9 лет после начала РА, после 3 лет включения в схему лечения ГИБП) у пациентки развился симметричный артрит суставов кистей, который сопровождался лабораторными признаками высокой воспалительной активности заболевания. Больной была проведена пульс-терапии метилпреднизолоном и иницирована терапия уже третьим ГИБП – этанерцептом в дозе 50 мг/нед. На фоне лечения этанерцептом через 2 мес. было достигнуто заметное снижение активности РА (утренняя скованность в пределах 15 мин, число болезненных/припухших суставов – 1/1, гемоглобин 124 г/л, СОЭ 23 мм/ч, индекс DAS28 2,8, отсутствовала потребность в приеме НПВП).

В связи с планированием беременности пациентка в феврале 2014 г. отменила метотрексат, продолжила терапию этанерцептом, на фоне которого наступила беременность. Этанерцепт был отменен на 5–6-й нед. беременности, пациентка была переведена на прием метилпреднизолона 16 мг/сут и ибупрофена 1200 мг/сут с отменой НПВП в 3-м триместре. В июне 2015 г. – срочные самопроизвольные роды на сроке 39 нед., родился здоровый ребенок. Спустя месяц возобновлена терапия метотрексатом 25 мг/нед и этанерцептом 50 мг/нед с продолжением перорального приема метилпреднизолона. В последующие 2,5 года проведения комбинированного лечения не удалось достигнуть низкой активности РА, несмотря на кратковременное повышение дозы этанерцепта до 100 мг/нед и подключение сульфасалазина 2 г/сут. В 2017 г. пациентке выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

В декабре 2017 г. ввиду сохранения высокой клиничко-лабораторной активности (СОЭ 119 мм/ч, СРБ 40 мг/л, индекс DAS28 7,56) пациентке в условиях ревматологического стационара ФКНЦ ФМБА РФ (Москва) иницирована терапия тофацитинибом по 5 мг в 2 приема. Спустя неделю приема больная отметила выраженный анальгетический эффект препарата и отсутствие необходимости

в постоянном приеме НПВП. Дальнейшая курация больной осуществлялась ревматологом поликлиники – в последующие 3 мес. наблюдалось нарастание клинического эффекта. В течение года пациентка продолжала комбинированную терапию РА, включающую пероральный прием тофацитиниба в дозе 10 мг/сут и подкожное введение метотрексата в дозе 25 мг/нед, которая обеспечивала поддержание умеренной активности заболевания на фоне полной отмены глюкокортикоидов.

В январе 2019 г. пациентка обратилась к ревматологу поликлиники с клиническими признаками обострения заболевания, появление которых больная связала с перенесенным в последний месяц психоэмоциональным стрессом. Больная предъявляла жалобы на болезненность и припухлость пястно-фаланговых и коленных суставов, утреннюю скованность в течение 2 ч, нарушение сна из-за болей. При лабораторных исследованиях зафиксировано увеличение СОЭ до 65 мм/ч, СРБ до 45,5 мг/л. Индекс DAS28 составил 5,7.

Ревматологом поликлиники было принято решение увеличить дозу тофацитиниба в 2 раза – до 20 мг/сут (по 10 мг 2 раза в день). В последующие 3 мес. отмечалась отчетливая положительная клиническая и лабораторная динамика, демонстрирующая эффективность увеличенной дозы препарата: полностью купировались боли, регрессировали синовиты, исчезла утренняя скованность, произошла нормализация лабораторных показателей. Низкая активность заболевания сохраняется по настоящее время.

В период терапии тофацитинибом пациентка перенесла острый верхнечелюстной синусит, опоясывающий герпес (Herpes zoster), дважды новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), ротавирусную инфекцию. Регулярно проводимый лабораторный мониторинг не выявил снижения уровня гемоглобина, нейтрофилов и лимфоцитов, функциональные пробы печени и почек оставались в пределах референсных значений. Последние уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 1,58 и 3,96 ммоль/л соответственно.

Таким образом, повышение дозы тофацитиниба до 20 мг/сут на фоне сохранения приема метотрексата позволило достичь снижения активности РА у пациентки с большим (20 лет) стажем заболевания, имевшей предшествующий не совсем успешный опыт применения последовательно назначенных трех разных препаратов из группы ГИБП наряду с использованием сБПВП.

Вышеприведенное клиническое наблюдение согласуется с данными литературы. В частности, эффективность включения тофацитиниба в схему лечения РА после «неудачи» применения одного или нескольких ГИБП, в т. ч. с разными механизмами действия, была продемонстрирована как в серии рандомизированных клинических исследований, так и в условиях реальной клинической практики [13, 14].

Благодаря активному изучению возможностей таргетной терапии РА, накоплению информации об эффективности и безопасности применения средств из группы ингибиторов янус-киназ у различных по сложности

и особенностям течения РА больных стали формироваться предпосылки для более раннего использования представителей этой группы в терапии данного заболевания [15, 16]. Речь в этом случае, как правило, идет о целесообразности использования таргетных БПВП в качестве препаратов «второй линии» лечения РА вместо ранее прочно занявших эту «позицию» ГИБП. И вновь в первую очередь это касается наиболее изученного представителя ингибиторов янус-киназ – тофацитиниба. В частности, возможность использования тофацитиниба как альтернативы ингибиторам фактора некроза опухоли альфа в качестве препарата «второй линии» была успешно продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ORAL-Standard, где тофацитиниб сравнивался с адалимумабом и не уступал ему по эффективности [17]. По мнению Е.Л. Насонова и Т.В. Коротаевой, у ингибиторов янус-киназ в случае выбора в качестве препарата «второй линии» имеется ряд преимуществ по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа [18]. Во-первых, более быстрое развитие клинического эффекта (максимальный эффект наблюдается уже через 3 мес., тогда как на фоне терапии ГИБП – через 4–6 мес.). Во-вторых, возможность проведения монотерапии у пациентов с непереносимостью метотрексата [4, 11]. В-третьих, более раннее назначение ингибиторов янус-киназ, а следовательно, более ранняя возможность достижения ремиссии у ряда пациентов может снизить потребность в системных глюкокортикоидах, применение которых нередко ассоциируется с развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций.

Вышеприведенные доводы в пользу раннего назначения таргетных сБПВП при РА нашли отражение в последней версии Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению РА, в которых допускается назначение ингибиторов янус-киназ сразу после «неудачи» традиционных сБПВП.

Целесообразность внедрения этого подхода в клиническую практику демонстрирует следующее клиническое наблюдение (представлено с согласия пациентки).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка О., 46 лет, менеджер, наблюдается у ревматологов с 2013 г. по поводу серопозитивного РА. В дебюте заболевания 10 лет назад отмечались стойкие симметричные артриты мелких суставов стоп с выраженной утренней скованностью более 1 ч в отсутствие эффекта от приема НПВП, повышение острофазовых белков (СОЭ 56 мм/ч, СРБ 43,1 мг/л), РФ до 39,5 Ед/мл, АЦЦП до 364,8 Ед/мл. Антинуклеарные антитела не выявлялись. Аллель HLA B27 отсутствовал. На рентгенограмме дистальных отделов стоп определялись околосуставной остеопороз и единичные мелкие кистовидные просветления. В условиях ревматологического стационара была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1500 мг на курс с последующим пероральным приемом преднизолона 5 мг/сут, инициировано лечение метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед. Спустя 4 мес.

была осуществлена повторная госпитализация в стационар в связи с сохранением болей в суставах стоп и присоединившимся артритом пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, по поводу чего были увеличены дозы метотрексата до 10 мг/нед и преднизолона до 7,5 мг/сут. После выписки из стационара была проведена эскалация дозы перорального метотрексата до 15 мг/нед, начато постепенное снижение дозы преднизолона вплоть до полной отмены в течение 6 мес.

После полной отмены преднизолона у пациентки рецидивировали артриты мелких суставов кистей и стоп, увеличилась продолжительность утренней скованности, появилась ежедневная потребность в приеме НПВП. По данным лабораторных исследований, выполненных в 2016 г.: СОЭ составило 43 мм/ч, СРБ 21 мг/л, РФ 171,4 Ед/мл. На рентгенограмме суставов кистей определялись рентгенологические признаки РА II стадии с единичными эрозиями. Ультразвуковое исследование (УЗИ) правого лучезапястного сустава выявило выраженный синовит лучезапястного сустава, теносиновит сухожилия локтевого разгибателя запястья с локальным выбуханием стенки влагалища в виде синовиальной кисты. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки эрозивного гастрита. Были отменены НПВП, проведено курсовое лечение ингибиторами протонной помпы, выполнено однократное введение раствора бетаметазона в полость правого лучезапястного сустава под контролем УЗИ-навигации. Пациентка была переведена на парентеральное введение метотрексата (подкожно) в дозе 15 мг/нед с титрованием дозы препарата в последующие 2 мес. до 25 мг/нед, что позволило через 3 мес. достигнуть низкой степени активности РА (индекс DAS28 2,9).

В последующие 5 лет при динамическом наблюдении наблюдалась стойкая лекарственная клинко-лабораторная ремиссия заболевания. Постепенно доза метотрексата была снижена до 20 мг/нед из-за регулярного появления тошноты на следующий день после введения препарата (несмотря на прием фолиевой кислоты в дозе 10 мг/нед).

В марте 2021 г. после перенесенной вирусной инфекции верхних дыхательных путей длительное время сохранялись заложенность носа, снижение обоняния, головные боли и боли в околоносовой области, вследствие чего пациентке была выполнена компьютерная томография придаточных пазух носа, выявившая признаки правостороннего фронтита, этмоидита, гайморита и дефекта нижней стенки правой верхнечелюстной пазухи, что стало причиной назначения антибактериальной терапии, отмены метотрексата, а в последующем – проведения операции по пластике дефекта. Отмена базисной противовоспалительной терапии привела к рецидиву артрита суставов кистей спустя 3 мес., вновь отмечалось повышение острофазовых показателей крови, появилась потребность в ежедневном приеме НПВП. По данным магнитно-резонансной томографии суставов кистей выявлены утолщение синовиальной оболочки, умеренное количество выпота в полостях лучезапястных, межзапястных, запястно-пястных, пястно-фаланговых суставов,

неравномерное сужение суставных щелей вышеописанных суставов, многочисленные мелкие краевые узурации костей запястья и единичные эрозии головок пястных костей, в окружающих мягких тканях обнаружены два ревматоидных узелка диаметром 4 мм. В сентябре 2021 г. была возобновлена терапия метотрексатом 20 мг/нед, и ввиду неэффективности НПВП был подключен метилпреднизолон 6 мг/сут. Кроме того, спустя 2 мес. из-за сохраняющейся активности РА в схему лечения был добавлен гидроксихлорохин 200 мг/сут (масса тела 49 кг). Попытки снижения дозы метилпреднизолона менее 4 мг/сут сопровождались усилением клинической симптоматики (усиление припухлости суставов в области лучезапястных и пястно-фаланговых суставов кистей, нарастание утренней скованности до 2 ч), вследствие чего в январе 2022 г. пациентке рекомендована трехкомпонентная комбинированная терапия сБПВП – с дополнительным подключением сульфасалазина с титрованием дозы препарата до 2 г/сут.

Пациентка была крайне обеспокоена изменением формы кистей (формирование ульнарной девиации, больше справа), затруднениями при выполнении обычных действий («не могла заплести косу дочери», «не было цепкости и ловкости в 4–5-м пальцах правой кисти», не могла удерживать посуду в руках, открыть банку с навинчивающейся крышкой, выполнять работу по дому и проч.). На фоне комплексного лечения в условиях реабилитационного стационара отмечалась лишь незначительная положительная динамика.

При объективном осмотре обращало на себя внимание нарушение формы лучезапястных, ряда пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, голеностопных, плюснефаланговых суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений, сопровождаемое ограничением движений в них. Отмечалась ульнарная девиация, больше выраженная справа, гипотрофия межкостных мышц кистей. Сила сжатия кистей – 50%. Число болезненных суставов – 9, число припухших суставов – 12. По органам и системам при осмотре патологии не выявлено. Определялись нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 107 г/л), повышение СОЭ 39 мм/ч и СРБ 17 мг/л. Индекс DAS28 составил 6,1.

Проведено УЗИ суставов кистей (декабрь 2021 г.), выявившее синовиты лучезапястных, пястно-фаланговых суставов с патологической гиперваскуляризацией синовиальной оболочки, параартикулярные изменения 2–3-х пястно-фаланговых суставов правой кисти, сохраняющийся теносиновит локтевого разгибателя запястья справа. На рентгенограмме суставов кистей и стоп (январь 2022 г.) отмечались рентгенологические признаки эрозивного артрита II стадии.

Несмотря на трехкомпонентную терапию сБПВП в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов, у пациентки с прогностически неблагоприятными факторами заболевания (большое количество пораженных суставов, высокие титры РФ и АЦЦП, повышение СОЭ и СРБ, эрозивный артрит, ревматоидные узелки, анемия хронического

воспаления) отмечалось сохранение высокой активности РА, что, безусловно, требовало пересмотра патогенетической терапии [10, 11].

После исключения латентно протекающего туберкулеза, наличия хронических инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ) значимых гематологических изменений, выраженных нарушений функции печени и почек, значимых отклонений параметров липидного обмена пациентке в конце января 2022 г. врачом поликлиники было принято решение включить в схему лечения РА тофацитиниб. Препарат был назначен в суточной дозе 10 мг (по 5 мг 2 раза в день).

Спустя 4 нед. после начала приема тофацитиниба была зафиксирована положительная динамика в виде значимого уменьшения болей и припухлости суставов, длительности утренней скованности, расширения функциональных возможностей, уменьшения лабораторных признаков активности РА (СОЭ 8 мм/ч, СРБ 2 мг/л). Ревматологом была назначена схема снижения дозы и отмены метилпреднизолона. Через 3 мес. от начала приема тофацитиниба выполнено УЗИ суставов кистей, которое также продемонстрировало позитивную динамику в виде разрешения теносиновиита локтевого разгибателя запястья справа, устранения патологической гиперваскуляризации синовиальной оболочки, уменьшения выраженности и количества синовитов, что позволило не только полностью отказаться от приема глюкокортикоидов, но и осуществить отмену сульфасалазина и гидроксихлорохина. При динамическом наблюдении намечалось повышение уровня гемоглобина до 116 г/л, биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени и почек, определялись в пределах референсных значений. Выявлено небольшое повышение уровня общего холестерина до 5,59 ммоль/л и холестерина ЛПНП до 3,61 ммоль/л при неизменных показателях холестерина ЛПВП (1,49 ммоль/л) и триглицеридов (1,09 ммоль/л). В этой связи заметим, что атерогенные сдвиги в липидограмме при назначении ингибиторов янус-киназы ожидаемы [19], а потому должны быть предметом мониторинга при включении в схему лечения препаратов из этой группы. При дальнейшем наблюдении в отсутствие гиполипидемической терапии отмечалась стабилизация содержания холестерина ЛПНП в крови на цифрах 3,4–3,6 ммоль/л. Пациентке даны рекомендации в плане соблюдения ограничений в пищевом рационе, направленных на нормализацию липидного спектра крови.

Снижения содержания РФ в крови не наблюдалось (146,2 Ед/мл). Продолжена терапия тофацитинибом 10 мг/сут в сочетании с метотрексатом 15 мг/нед под динамическим контролем ревматолога поликлиники.

В конце мая 2021 г. пациентка перенесла опоясывающий герпес (Herpes zoster) с локализацией поражения в пределах одного дерматомата. Со второго дня герпетических высыпаний был назначен ацикловир в дозе 3,2 г/сут, который больная принимала на протяжении 5 дней. Тофацитиниб на период проведения противовирусной терапии не отменялся.

Клинико-лабораторная ремиссия заболевания сохраняется по настоящее время. Прогрессирования структурных рентгенологических изменений в суставах кистей

и стоп не наблюдается. Проведенное в декабре 2023 г. УЗИ суставов кистей подтвердило достижение артросонографической ремиссии заболевания. На текущий момент пациентка продолжает находиться под динамическим наблюдением ревматолога поликлиники и получать метотрексат в комбинации с тофацитинибом.

Таким образом, вышеприведенный клинический пример демонстрирует целесообразность включения таргетного СБПВП (в частности, тофацитиниба) в отдельных случаях в качестве препарата «второй линии» в схему лечения РА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первым показанием, зарегистрированным для тофацитиниба, стало применение препарата для лечения взрослых пациентов с активным РА умеренной или высокой степени активности с неадекватным ответом на один или несколько БПВП (синтетических и/или биологических). В серии многоцентровых рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано, что применение тофацитиниба при РА позволяет достичь клинического эффекта и замедлить прогрессирование структурных рентгенологических изменений в суставах у пациентов, как ранее не получавших патогенетической терапии, так и у не ответивших на применение СБПВП или ингибиторов фактора некроза опухоли [5, 13, 16]. И если в предыдущей версии Российских клинических рекомендаций тофацитиниб был рекомендован к применению у пациентов с РА в качестве препарата «третьей линии» (в случае неэффективности комбинации СБПВП и ГИБП), то накопление международного и отечественного опыта использования ингибитора янус-киназы в лечении РА позволяет в настоящее время рекомендовать его как препарат «второй линии» наряду с ГИБП [1, 2, 20, 21].

Как показывает наше второе наблюдение, у пациентки с длительно сохраняющейся клинико-лабораторной ремиссией РА, достигнутой с помощью подкожного введения метотрексата в дозе 25 мг/нед, после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей развилось обострение основного заболевания. Проведение трехкомпонентной комбинированной терапии СБПВП не увенчалось успехом, сохранялась высокая активность заболевания, наблюдалось прогрессирование структурных рентгенологических изменений в суставах, у пациентки имелись факторы риска неблагоприятного прогноза болезни и невозможность снижения дозы глюкокортикоидов, что в совокупности требовало пересмотра проводимого лечения. Включение тофацитиниба 10 мг/сут в схему лечения позволило уже через 4 нед. получить положительную динамику со стороны как клинических, так и лабораторных показателей. Спустя 12 нед. были отменены глюкокортикоиды, сульфасалазин и гидроксихлорохин, продолжена терапия тофацитинибом 10 мг/сут в сочетании с метотрексатом 15 мг/нед. При последующем наблюдении было зафиксировано достижение инструментальной ремиссии РА. Практически полностью была восстановлена функциональная активность пациентки.

В исследовании В.И. Мазурова с соавт. было показано быстрое развитие клинического эффекта, выраженное

снижение лабораторной активности и улучшение функциональных способностей пациентов с активным РА, получавших тофацитиниб в комбинации с метотрексатом, уже к 12-й нед. лечения с дальнейшим нарастанием эффекта в последующие 2 года наблюдения [22].

Не вызывает сомнения эффективность тофацитиниба, назначенного в качестве препарата 2-й линии у пациентов с РА, не ответившим на терапию метотрексатом и/или другими СБПВП. Так, проведенный анализ результатов терапии тофацитинибом 347 пациентов с РА, включенных в Общероссийский регистр больных ревматоидным артритом (ОРЕЛ), показал сходную эффективность как среди «бионаивных» (не получавших ГИБП), так и получавших ранее ГИБП [14]. Результаты исследований демонстрируют быстрое развитие противовоспалительного и анальгетического действия ингибиторов янус-киназ у больных РА, резистентных к двум и более ГИБП с разными механизмами действия.

В описываемом нами первом клиническом наблюдении обращает на себя внимание наступление выраженного анальгетического эффекта тофацитиниба и отказ от приема НПВП уже спустя 7 дней. Быстрое развитие анальгетического эффекта тофацитиниба было убедительно продемонстрировано в российском наблюдательном исследовании, включившем 88 пациентов с РА. Так, статически значимое снижение выраженности боли в суставах по визуально-аналоговой шкале (на 22,6%, $p < 0,01$) было отмечено авторами уже к концу 1-й нед. назначения препарата [23].

В открытом клиническом исследовании Е.Л. Лучихина с соавт. показали, что для достижения низкой активности болезни практически каждому третьему пациенту с РА (30%), не ответившему на терапию СБПВП и ГИБП, потребовалось повысить дозу тофацитиниба в 2 раза (по 10 мг 2 раза в день), как и в нашем случае. При этом эффективность таргетного СБПВП, назначенного в качестве препарата «второй» или «третьей линии», оказалась практически равнозначной. В этой связи авторы приходят к заключению, что в случае терапевтической неудачи при назначении СБПВП следует отдавать предпочтение тофацитинибу как препарату «второй линии» [15].

Перед назначением любого патогенетического препарата показано проведение лабораторного и инструментального дообследования на предмет выявления потенциальных противопоказаний и возможных факторов риска нежелательных лекарственных реакций. Экспертами EULAR разработаны рекомендации по лечению иммуновоспалительных ревматических заболеваний ингибиторами янус-киназ, в которых нашли отражение показания и противопоказания к назначению препаратов, их дозовый режим, рекомендуемые обследования до назначения терапии, нежелательные лекарственные реакции, клинический и лабораторный мониторинг, применение препаратов в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и др. [24]. Следует помнить, что тофацитиниб может быть назначен в ряде клинических ситуаций только в порядке исключения, когда нет других вариантов альтернативного лечения¹:

- 1) пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- 2) пациенты, имеющие статус курильщика в анамнезе или в настоящее время;
- 3) при наличии ишемической болезни сердца или факторов риска кардиоваскулярной патологии (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия);
- 4) при наличии факторов риска тромбозов (наследственная патология свертываемости крови, наличие тромбов в анамнезе, прием комбинированных гормональных контрацептивов, проведение заместительной гормональной терапии, послеоперационный период);
- 5) злокачественное новообразование в анамнезе или в настоящее время [11, 18, 25, 26].

Следует проявлять осторожность при назначении тофацитиниба пациентам с интерстициальным заболеванием легких ввиду их высокой подверженности инфекциям, а также с повышенным риском перфорации желудочно-кишечного тракта (например, при дивертикулите в анамнезе, при одновременном применении НПВП и пероральных глюкокортикоидов).

Учет рисков, связанных с применением тофацитиниба, позволяет надеяться на долгосрочную терапию данным препаратом. Справедливости ради, хотелось бы отметить длительное удержание на терапии тофацитинибом в первом клиническом наблюдении – более 6 лет. По данным долгосрочных расширенных исследований, медиана выживаемости терапии тофацитинибом составила 4,9 [4,7; 5,1] года, при этом удержание на терапии данным препаратом в сроки 2 и 5 лет наблюдалось в 75,5 и 49,4% случаев соответственно. Не получено статистически значимой разницы по выживаемости терапии в зависимости от суточной дозы тофацитиниба (10 и 20 мг/сут), но она оказалась несколько выше в случае назначения препарата в режиме монотерапии. В каждом 2-м случае (50,7%) прием препарата был прекращен, чаще всего по причине развития нежелательных лекарственных реакций, большинство из которых были легкой или средней степени тяжести [27]. В исследовании, посвященном оценке выживаемости терапии тофацитинибом у 30 пациентов с РА в условиях реальной клинической практики, было показано, что при назначении его в качестве препарата 1-й, 2-й и 3-й линии терапии в большинстве случаев лечение было прекращено спустя 1 год и более от момента его начала, при этом в каждом 3-м случае – по причине развития нежелательных лекарственных реакций. В то время как удержание на терапии тофацитинибом, назначенным в качестве препарата выбора 4-го или 5-го порядка, сохранялось на протяжении более 3 лет [28].

Терапия тофацитинибом должна сопровождаться мониторингом лабораторных показателей, в частности оценкой общеклинического анализа крови с контролем уровня лимфоцитов, нейтрофилов и гемоглобина – исходно, далее через 4–8 нед. лечения, а затем каждые 12 нед., активности ферментов печени и уровня креатинина – не реже 1 раза в 8–12 нед., параметров липидограммы – через 8 нед. от начала терапии.

В описываемых нами клинических наблюдениях динамический мониторинг не выявил ухудшения

¹ Опросный лист при первом назначении терапии препаратом Тофацитиниб. Режим доступа: <https://axelpharm.ru/upload/iblock/a7f/amfych1s3dn3e26lvxgci4m9esvgvobe0.pdf>.

лабораторных показателей, за исключением изменения параметров липидограммы. В проведенных клинических исследованиях лечение тофацитинибом сопровождалось повышением сывороточного уровня холестерина ЛПНП и ЛПВП, при этом изменения концентрации липидов наблюдались в первые три месяца с момента инициации терапии ингибитором янус-киназ, после чего они стабилизировались [19]. Повышение содержания холестерина ЛПНП в сочетании с другими факторами риска кардиоваскулярной патологии диктует необходимость ужесточения соблюдения гиполипидемической диеты и в отдельных случаях назначения гиполипидемической терапии.

Поскольку ингибиторы янус-киназ подавляют эффекты цитокинов, принимающих участие в формировании противоинфекционного иммунитета, становится закономерностью развитие инфекционных осложнений со стороны верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного и мочеполового тракта на фоне лечения данными препаратами. Чаще всего эти осложнения протекают не тяжело и не требуют отказа от проведения дальнейшего лечения. По данным рандомизированных клинических исследований, наблюдательных исследований и регистров, развитие тяжелых инфекций (туберкулез, микотические инфекции, пневмоцистная пневмония) наблюдается очень редко, их частота сходна с таковой на фоне лечения ГИБП [18, 29]. Исключением является герпетическая инфекция (Herpes zoster), риски которой возрастают, особенно у пациентов, получающих глюкокортикоиды и метотрексат [30, 31]. Вероятно, повышенный риск развития опоясывающего герпеса является класс-специфическим эффектом ингибиторов янус-киназ [24], связанным с блокированием антивирусных эффектов интерферона альфа или бета (JAK1 и JAK3), уменьшением количества естественных киллерных клеток и некоторых субпопуляций Т-лимфоцитов, участвующих в поддержании противовирусной защиты [18]. По мнению Б.С. Белова с соавт., в случае развития герпетической

инфекции терапию ингибиторами янус-киназ следует временно прервать до излечения [25]. В обоих наблюдаемых нами случаях отмечалось развитие опоясывающего герпеса (Herpes zoster) в первый год применения тофацитиниба. Отмечалось легкое протекание инфекции, что не потребовало отмены препарата.

В 2022 г. в Российской Федерации компания «Аксель-Фарм» зарегистрировала дженерик тофацитиниба [21]. Регистрация препарата была проведена после сравнения фармакокинетики и биоэквивалентности 5 мг тофацитиниба (ООО «АксельФарм», Россия) с 5 мг оригинального препарата в рамках открытого рандомизированного перекрестного клинического исследования (протокол ТОФА-AXEL-2021)². Появление нового дженерического препарата из категории таргетных СБВП позволит расширить возможности терапии РА и сделать ее фармакоэкономически более доступной для большего количества пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тофацитиниб в дозе 10 или 20 мг/сут может эффективно применяться в амбулаторной практике у пациентов с РА умеренной или высокой степени активности в качестве препарата «второй» (предпочтительно) или «третьей линии», т. е. при отсутствии ответа на терапию как метотрексатом и другими СБВП, так и ГИБП с разными механизмами действия.



Поступила / Received 06.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2024
Принята в печать / Accepted 29.02.2024

² Регистрационное удостоверение №ЛП-№(001513)-(PF-RU), форма выпуска – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 5 и 10 мг. Режим доступа: <https://axelpharm.ru/upload/iblock/b4a/kkkxni0ogq9k8eeghzw8iqgykg1gagz.pdf>; Отчет о результатах клинического исследования. Протокол ТОФА-AXEL-2021 «Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Тофацитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (ООО «АксельФарм», Россия) и Якинус, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг («Пфайзер Инк», США)». 2021. Режим доступа: <https://clinline.ru/reestrklinicheskikh-issledovaniy/289-08.06.2021.html?ysclid=libl4dzd2y72561038>.

Список литературы / References

- Насонов ЕЛ. Тофацитиниб при ревматоидном артрите: что нового? *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):5–12. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-1/tofacitinib-pri-revmatoidnom-artrite-cto-novogo>.
- Nasonov EL. Tofacitinib for rheumatoid arthritis: what's new? *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):5–12. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-1/tofacitinib-pri-revmatoidnom-artrite-cto-novogo>.
- Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>.
- Чичасова НВ, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения. *Медицинский совет*. 2022;16(21):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
- Chichasova NV, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(21):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connel CA, Bradley JD et al. Placebo-controlled trial of Tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- Kremer JM, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trials. *Ann Int Med*. 2013;159(4):253–261. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006>.
- Yamanaka H., Tanaka Y., Takeuchi T, Sugiyama N., Yuasa H., Toyozumi S. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background MTX, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:34. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0932-2>.
- Boyle DL, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1311–1316. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206028>.
- Новиков ПИ, Иванова ОН, Хачкинаев КА, Давыдова АФ, Сальникова ТС, Моисеев СВ. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(1):59–65. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-1/effektivnost-i-bezopasnost-tofacitiniba-v-lechenii-revmatoidnogo-artrita>.
- Novikov PI, Ivanova ON, Khachkinaev KA, Davydova AF, Salnikova TS, Moiseev SV. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(1):59–65. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-1/effektivnost-i-bezopasnost-tofacitiniba-v-lechenii-revmatoidnogo-artrita>.

9. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2015;9(2):28–32. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/619/604>.
- Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. The experience of using tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(2):28–32. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/619/604>.
10. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Амирджанова ВН, Белов БС и др. *Клинические рекомендации: ревматоидный артрит*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2.
- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
12. Насонов ЕЛ (ред.). *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
13. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451–460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61424-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61424-X).
14. Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сороцкая ВН, Жилев ЕВ и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262–267. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
- Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;3(3):262–267. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
15. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ, Мисиюк АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*. 2016;10(2):17–23. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/679/664>.
- Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, Misiyuk AS, Alexandrova EN, Novikov AA et al. Efficacy and safety of tofacitinib therapy in patients with active rheumatoid arthritis with resistance to standard therapy: preliminary results of an open clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2016;10(2):17–23. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/679/664>.
16. Conaghan PG, Ostergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D et al. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naïve, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1024–1033. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208267>.
17. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
18. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131–148. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/3145/2169>.
- Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131–148. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/3145/2169>.
19. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):117–127. <https://doi.org/10.1002/art.38894>.
20. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Мисиюк АС. Российский и международный опыт применения ингибитора Янус-киназ при ревматоидном артрите. *Медицинский совет*. 2017;10(8):87–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-87-92>.
- Karateev DE, Luchikhina EL, Misiyuk AS. Russian and international experience in the use of Janus kinase inhibitor in rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;10(8):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-87-92>.
21. Чичасова НВ, Лиля АМ. Тофацитиниб в лечении ревматоидного артрита – данные реальной практики и рандомизированных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2023;17(13):147–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-206>.
- Chichasova NV, Lila AM. Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: real-life practice and randomized clinical trial data. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):147–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-206>.
22. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Самигуллина РР, Гайдук ИЗ. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):152–156. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2519/1674>.
- Mazurov VI, Trofimov EA, Samigullina RR, Gaidukova IZ. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;2(2):152–156. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2519/1674>.
23. Каратеев АЕ, Погочева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;4(4):394–400. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
- Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Filatova ES, Lila AM, Mazurov VI et al. Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;4(4):394–400. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
24. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71–87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218398>.
25. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ, Баранова ММ. Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности. *Медицинский совет*. 2021;2(7):76–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-76-84>.
- Belov BS, Muravyeva NV, Tarasova GM, Baranova MM. Use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases: safety issues. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;2(7):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-76-84>.
26. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):301–304. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00767-7>.
27. Pope JE, Keystone E, Jamal S, Wang L, Fallon L, Woolcott J et al. Persistence of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-Label, Long-Term Extension Studies up to 9.5 Years. *ACR Open Rheumatol*. 2019;28;1(2):73–82. <https://doi.org/10.1002/acr2.1010>.
28. Грднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики). *Современная ревматология*. 2022;16(6):32–37. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-32-37>.
- Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(6):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-32-37>.
29. Чичасова НВ. Тофацитиниб: эффективность и безопасность при длительном применении. *Медицинский совет*. 2019;1(1):64–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.
- Chichasova NV. Tofacitinib: efficacy and safety in long-term use. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;1(1):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.
30. Curtis JR, Xie F, Yang S, Bernatsky S, Chen L, Yun H, Winthrop K. Risk for Herpes Zoster in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(9):1249–1254. <https://doi.org/10.1002/acr.23769>.
31. Winthrop KL, Curtis JR, Yamaoka K, Lee EB, Hirose T, Rivas JL et al. Clinical management of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis receiving tofacitinib treatment. *Rheumatol Ther*. 2022;9(1):243–263. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00390-0>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Б. Башкова, И.В. Мадянов

Концепция и дизайн исследования – И.Б. Башкова

Написание текста – И.Б. Башкова, И.В. Мадянов

Сбор и обработка материала – И.Б. Башкова

Обзор литературы – И.Б. Башкова, И.В. Мадянов
 Анализ материала – И.Б. Башкова, И.В. Мадянов
 Статистическая обработка – И.Б. Башкова
 Редактирование – И.В. Мадянов
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Б. Башкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov
 Study concept and design – Inna B. Bashkova
 Text development – Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov
 Collection and processing of material – Inna B. Bashkova
 Literature review – Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov
 Material analysis – Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov
 Statistical processing – Inna B. Bashkova
 Editing – Igor V. Madyanov
 Approval of the final version of the article – Inna B. Bashkova

Информация об авторах:

Башкова Инна Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; innabashkova@yandex.ru

Мадянов Игорь Вячеславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; igo-madyanov@yandex.ru

Information about the authors:

Inna B. Bashkova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Rheumatologist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia; innabashkova@yandex.ru

Igor V. Madyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, State Autonomous Institution of the Chuvash Republic of Institute of Advanced Training of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia; igo-madyanov@yandex.ru

Асептический некроз головки бедренной кости

Ю.С. Филатова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

И.Н. Соловьев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

А.М. Груздев², <https://orcid.org/0009-0004-0771-7693>, alexey.gruzdev1985@gmail.com

В.В. Бобылева¹, <https://orcid.org/0009-0003-0673-8268>, vika-bobyleva@mail.ru

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

² Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Обсуждаются исторические аспекты изучения асептического некроза, а также вопросы терапии и ранней диагностики асептического некроза головки бедренной кости. Анализируются вопросы патогенеза и обсуждаются факторы, влияющих на его развитие. Так, считается, что ведущими факторами являются чрезмерное потребление алкоголя, глубоководное погружение и некоторые аутоиммунные заболевания. Также внимание уделяется долгосрочным последствиям инфекции COVID-19, при которой наблюдаются значительные осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, включая асептический некроз головки бедренной кости. Последствия инфекции могут быть спровоцированы как самим воспалительным процессом, так и как высоким риском осложнений на фоне терапии глюкокортикоидами. Представлена клиника асептического некроза головки бедренной кости и ее отличие от клиники остеоартрита. Отмечается важность ранней диагностики асептического некроза головки бедренной кости. Обсуждаются вопросы медикаментозной терапии, показания к ней и выбор препаратов согласно клиническим рекомендациям. Приводится клинический пример, который демонстрирует важность внимательного сбора жалоб и анамнеза у пациента молодого возраста с нетипичными болями в тазобедренных суставах, а также эффективность назначенной терапии. На конкретном примере продемонстрирована не только важность использования магнитно-резонансной томографии в диагностике асептического некроза головки бедренной кости, но и эффективность и безопасность терапии. Обсуждается возможный синергизм и плейотропные эффекты назначенной терапии. Сделан акцент на важности дальнейших исследований для разработки показаний и критериев эффективности терапии асептического некроза головки бедренной кости.

Ключевые слова: аваскулярный некроз, COVID-19, диагностика, асептический некроз головки бедренной кости, магнитно-резонансная томография, оссеин-гидроксиапатитный комплекс, хондроитина сульфат, синергизм терапии

Для цитирования: Филатова ЮС, Соловьев ИН, Груздев АМ, Бобылева ВВ. Асептический некроз головки бедренной кости. *Медицинский совет.* 2024;18(3):150–157. <https://doi.org/10.21518/ms2024-066>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aseptic necrosis of the femoral head

Yulia S. Filatova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

Alexey M. Gruzdev², <https://orcid.org/0009-0004-0771-7693>, alexey.gruzdev1985@gmail.com

Viktoria V. Bobyleva¹, <https://orcid.org/0009-0003-0673-8268>, vika-bobyleva@mail.ru

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

² Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia

Abstract

The article discusses the historical aspects of the study of aseptic necrosis, as well as the issues of therapy and early diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head. The authors raise the issues of pathogenesis and discuss the factors influencing its development. So it is believed that the leading factors are excessive alcohol consumption, deep-sea diving and some autoimmune diseases. Attention is also paid to the long-term consequences of COVID-19 infection, in which significant complications from the musculoskeletal system are observed, including aseptic necrosis of the femoral head. The consequences of infection can be triggered both by the inflammatory process itself and as a high risk of complications during glucocorticosteroid therapy. The article focuses on the clinic of aseptic necrosis of the femoral head and its difference from the clinic of osteoarthritis. As well as the importance of early diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head. The article discusses the issues of drug therapy, indications for it and the choice of drugs. The article provides a clinical example that demonstrates the importance of careful collection of complaints and anamnesis in a young patient with atypical hip pain, as well as the effectiveness of prescribed therapy according to clinical recommendations. A specific example demonstrates not only the importance of using magnetic resonance imaging in the diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head, but also the effectiveness and safety of therapy. The possible synergism and pleiotropic effects of the prescribed therapy are also discussed. The emphasis is on the importance of further research to develop indications and criteria for the effectiveness of therapy for aseptic necrosis of the femoral head.

Keywords: avascular necrosis, COVID-19, diagnosis, femoral head aseptic necrosis, magnetic resonance imaging, osseous-hydroxyapatite complex, chondroitin sulfate, synergism of therapy

For citation: Filatova YuS, Solovyov IN, Gruzdev AM, Bobyleva VV. Aseptic necrosis of the femoral head. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):150–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-066>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изучение асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) берет свое начало в 1830 г., когда Жан Кривелье, французский анатом и патолог, описал некроз как позднее осложнение травмы бедра. Он предположил, что причиной некроза было повреждение сосудов [1]. В начале и середине XX в. были выявлены различные нетравматические факторы, вызывающие заболевание или участвующие в его развитии. Эту патологическую форму называли аваскулярным некрозом, ишемическим некрозом или АНГБК. В 1913 г. у дайверов были обнаружены остеонекротические поражения, и это заболевание было известно как кессонная болезнь, а позже – как дисбарический остеонекроз. Остеонекроз у пациентов с серповидноклеточной анемией был описан в 1960-х гг. F.A. Chandler назвал это заболевание ишемической болезнью бедра, считая, что эмболия, по-видимому, играла центральную роль в развитии нетравматического некроза ГБК у пациентов с гемоглобинопатиями и дисбарическим остеонекрозом. В 1962 г. был зарегистрирован первый случай нетравматического некроза ГБК после применения кортикостероидов. К 1970-м гг. было известно, что у людей с чрезмерным употреблением алкоголя частота нетравматического некроза ГБК увеличивалась. В 1970-е и 1980-е гг. сообщалось о нетравматическом некрозе ГБК после лучевой терапии органов малого таза.

В 1992 г. Комитет по номенклатуре и стадированию Ассоциации костных исследований кровообращения (ARCO) согласился использовать термин «остеонекроз» в качестве единой терминологии для обозначения некротических поражений ГБК [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез и этиология нетравматического некроза головки бедра до конца не изучены, тем не менее существует ряд доказанных факторов, влияющих на его развитие. У большинства пациентов они взаимодействуют и играют совместную роль в патогенезе [3]. Генетические факторы способствуют гиперкоагуляции/гипофибринолизу и (или) гипоангиогенезу, дефициту белка C и S [4, 5], мутации в факторе V Лейден или гене протромбина 20210A [4], полиморфизму гена-ингибитора активатора плазминогена-1 и снижению его активности [6]. Известно, что 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза связана с гиперкоагуляцией [6], а полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота и фактора роста эндотелия сосудов нарушает ангиогенез и связан с асептическим некрозом [7].

Применение кортикостероидов и злоупотребление алкоголем являются хорошо известными факторами риска

АНГБК. Кроме того, курение, системная красная волчанка, дисбарические расстройства, лучевая терапия органов малого таза, химиотерапевтические средства для лечения лейкемии и других миелоидных заболеваний, серповидноклеточная анемия, болезнь Гоше, ВИЧ-инфекция и панкреатит известны как факторы риска или сопутствующие состояния при АНГБК [8–10].

Несмотря на то что кортикостероиды и алкоголь являются ведущими причинами АНГБК, не существует единых критериев для классификации болезни, ассоциированной с кортикостероидами и алкоголем. Ряд авторов в этих случаях особую роль в развитии АНГБК отводят системному остеопорозу и локальному повышению резорбции костной ткани [11]. О роли нарушений кальций-фосфорного обмена в возникновении АНГБК свидетельствует развитие остеонекроза ГБК на фоне болезни Олбрайта [12]. Ряд исследователей рассматривают повышение резорбции костной ткани в очаге поражения как ключевой момент патогенеза АНГБК [13, 14]. Связь АНГБК с нарушением равновесия между костеобразованием и резорбцией с превалированием последней подтверждается данными гистоморфометрии при экспериментально вызванном асептическом некрозе [14, 15]. Эти отклонения снижают прочность кости, что при нагрузке приводит к увеличению количества микропереломов трабекул, которые сдавливают мелкие сосуды [16]. Как следствие механического сдавления сосудистого русла возникает венозный, а затем и артериальный стаз, что определяется при измерении внутрикостного давления и интрамедуллярной венографии. Снижение кровотока на фоне повышенного костномозгового давления характерно для ранних стадий асептического некроза [17, 18]. Случаи АНГБК у беременных и рожениц [19] также связывают со снижением прочностных свойств ГБК из-за повышения резорбции костной ткани вследствие гормональной перестройки и увеличения нагрузки на суставы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В США этим заболеванием ежегодно страдают более 10 000 новых пациентов, на его долю приходится до 10% от общего числа эндопротезирований тазобедренного сустава [20]. В Южной Корее ежегодная заболеваемость АНГБК увеличилась с 9870 в 2002 г. до 18 691 в 2006 г. [21]. Ежегодный показатель заболеваемости в Японии составлял 1,91 на 100 000 чел., а ежегодная заболеваемость оценивалась более чем в 2400 случаев в период с 2010 по 2013 г. [22]. В Китае совокупное число пациентов с АНГБК достигло 8,12 млн чел. в 2013 г. [23]. В Российской Федерации от 1,2 до 4,7% всей

патологии тазобедренных суставов приходится на АНГБК. В 75% случаев данная патология имеет двусторонний характер. Мужчины болеют в 5–6 раз чаще и в более молодом возрасте – 30–45 лет [24].

COVID-19 И АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ

Во время пандемии COVID-19 возникли опасения по поводу долгосрочных последствий инфекции, особенно для опорно-двигательного аппарата. У пациентов с COVID-19 системное воспаление имеет большое значение для патологий костей и тканей суставов. Было показано, что цитокины, стимулируемые вирусом, оказывают пагубное воздействие на костную ткань. Кроме того, кортикостероиды, которые обычно назначают госпитализированным пациентам с COVID-19, также могут оказывать на нее негативное влияние [25, 26]. Было установлено, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются значительные осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, включая АНГБК, которые могут быть спровоцированы как самим воспалительным процессом, так и высоким потреблением глюкокортикоидов и микроэмболией, приводящей к некрозу костей. Поэтому рекомендуются дальнейшие исследования и долгосрочное наблюдение [27].

По данным исследования, проведенного К.Н. Коо et al., было установлено, что средняя продолжительность от начала лечения стероидами до появления симптомов АНГБК составила 132,8 дня. Примерно у 1/3 обследованных пациентов после легкой инфекции наблюдался остеонекроз ГБК легкой степени тяжести, при этом 2/3 из них проходили терапию кортикостероидами, получая минимальную дозу дексаметазона (40 мг/сут) в течение средней продолжительности – 14,6 дня [28, 29]. Анализируя данные исследований, можно сказать, что существует четкая связь между лечением стероидами у лиц с COVID-19 и повышенным риском АНГБК после инфекции. Кроме того, повышенная дозировка и увеличенная продолжительность стероидной терапии у пациентов с COVID-19 коррелируют с повышенной вероятностью развития АНГБК. К сожалению, в литературе нет точных данных, подтверждающих широко распространенный протокол скрининга для пациентов с COVID-19 в анамнезе. Тем не менее индивидуальный скрининг под руководством лечащего врача пациента, несомненно, необходим, особенно у лиц из группы высокого риска, которые в анамнезе применяли стероиды во время лечения COVID-19. По данным Н. Dolat Abadi et al., необходимо дополнительное исследование для установления точного риска развития АНГБК у пациентов с COVID-19, которые проходили или проходят в настоящее время терапию глюкокортикоидами [30].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Особенностью АНГБК является то, что болеют в основном молодые работоспособные люди (средний возраст 33–45 лет, соотношение мужчин и женщин 3 : 1). Пациенты указывают на боль в области сустава, ее усиление при

активных и пассивных движениях и осевой нагрузке [31]. В отличие от остеоартрита, при асептическом некрозе выраженность болевого синдрома значительно превалирует над клиническим статусом и не соответствует выраженности изменений на рентгенограмме. Боль начинается внезапно, часто на фоне полного благополучия. В анамнезе нередко есть указания на повышенную нагрузку на сустав за 1–2 дня до возникновения болевого синдрома. Эффект от приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) кратковременный или отсутствует. Клиническая картина при других локализациях асептического некроза костей не имеет ярко выраженных особенностей, поэтому диагноз ставится после выполнения дополнительных исследований.

Согласно данным ARCO, Общества врачей и фундаментальных ученых, изучающих костное кровообращение и связанные с ним заболевания [32], диагностика проводится на основании инструментальных методов исследования – рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Рентгенографию следует проводить всем пациентам с болью в суставе, она позволяет поставить диагноз на поздней стадии остеонекроза, выявить перелом кости и сопутствующий остеоартрит сустава. При отсутствии рентгенологических изменений в суставе следует выполнять МРТ-исследование, которое позволяет выявить остеонекроз на ранней (дорентгенологической) стадии. Специальной подготовки к исследованию не требуется. Диагноз может быть поставлен на основании данных рентгенографии или МРТ. В случае невозможности выполнения МРТ-диагностики или проведения дифференциальной диагностики и уточнения стадии заболевания выполняется компьютерная томография. Выполнение скинтиграфии нецелесообразно в рутинной практике, а только для проведения дифференциальной диагностики сложных случаев [32].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Консервативное лечение АНГБК направлено на улучшение функции тазобедренного сустава, предотвращение разрушения ГБК, облегчение боли и отсрочку некротических изменений [33]. Неоперативное лечение в основном предназначено для ранних стадий заболевания у пациентов без травм в анамнезе. Обычно результаты визуализации соответствуют стадиям 0 и 1 по шкале Штейнберга [34]. На сегодняшний день для замедления или обращения вспять прогрессирования заболевания были опробованы различные фармакологические средства, включая эноксапарин, статины, бисфосфонаты, илопрост и ацетилсалициловую кислоту [35–39].

В первые месяцы после постановки диагноза в качестве препарата, содержащего кальций, рекомендуется использовать комплексный препарат Остеогенон (международное название – оссеин-гидроксипатитный комплекс) в дозе 2–4 таблетки в сутки в течение всего периода лечения [40], уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5). Быстрый подъем уровня кальция в течение первых часов

после приема препаратов, содержащих кальция карбонат [41], может стать причиной отложения кальция в сосудах и почках. Альтернативой препаратам, содержащим кальция карбонат, в таком случае может быть Остеогенон, в котором кальций находится в виде гидроксиапатита (кальций 178 мг и фосфор 82 мг), а его всасывание в этом случае идет без скачкообразного подъема уровня ионизированного кальция [42]. Остеогенон, кроме того, содержит оссеин, представленный неколлагеновыми пептидами и белком (TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), IGF (инсулиноподобный фактор роста) I и II), остеокальцином и коллагеном 1-го типа. Проведены сравнительные исследования Остеогенона и препаратов, содержащих кальция карбонат, при изучении влияния на сохранение минеральной плотности костной ткани [43, 44]. Опасения о повышении частоты сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительного приема препаратов, содержащих кальция карбонат, не нашли подтверждения [45, 46], хотя K. Michaëlsson et al. показано [46], что риск общей смертности, смертности в результате сердечно-сосудистого заболевания и инсульта увеличивается при суточном потреблении кальция в целом (с пищей и препаратами) более 1400 мг, что особенно актуально у пациентов с АНГБК, у которых риск кардиоваскулярной патологии в 5 раз выше, чем у пациентов с остеоартритом [47]. Также в исследовании было продемонстрировано, что Остеогенон более эффективен, чем карбонат кальция, для предотвращения потери костной массы у женщин в перименопаузе и обладает лучшей переносимостью. Поскольку суточная доза кальция была выше в группе принимавших карбонат кальция, различия могут быть связаны с содержанием соединения оссеина в Остеогеноне [48].

Также в метаанализе, проведенном C. Castelo-Branco et al., было продемонстрировано, что Остеогенон более эффективен, чем добавки кальция, в поддержании костной массы у женщин в постменопаузе и при различных состояниях, связанных с потерей костной массы. Кроме того, Остеогенон улучшает болевые симптомы и ускоряет консолидацию переломов у пациентов с остеопенией или остеопорозом. Авторы приходят к выводу, что оссеин-гидроксиапатит-комплекс значительно эффективнее в предотвращении потери костной массы, чем карбонат кальция [49].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

На приеме пациент, 38 лет, с жалобами на боли в правом тазобедренном суставе постоянного характера (не зависящие от физической нагрузки и состояния покоя). Из анамнеза известно, что боли появились относительно остро неделю назад, через 3 дня после возвращения с отдыха, где занимался дайвингом. Самостоятельный прием НПВС в терапевтических дозировках не привел к купированию боли. Также при уточнении анамнеза выяснилось, что пациент за 3 мес. до поездки переболел подтвержденной инфекцией COVID-19, для лечения которой использовались глюкокортикоиды.

На рентгенограмме, предоставленной на приеме, патологических изменений обнаружено не было.

Учитывая особенности болевого синдрома, а именно стойкость, независимость боли от движения, отсутствие стартовых болей, плохую купируемость НПВС в терапевтической дозировке, а также анамнез заболевания (острое начало, предшествующее ему глубоководное погружение, перенесенная ранее инфекция COVID-19 и терапия глюкокортикоидами) и отсутствие изменений на рентгенограмме, с целью исключения АНГБК пациенту было рекомендовано МРТ-исследование тазобедренного сустава.

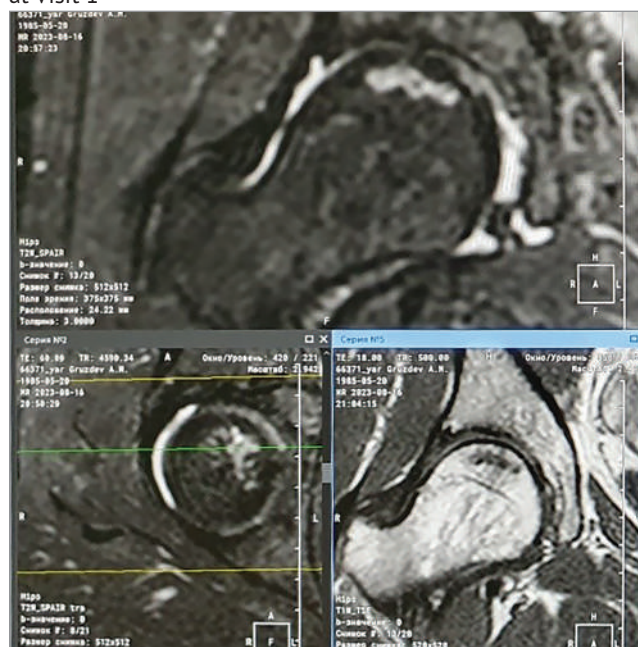
По данным МРТ (рис. 1) был обнаружен фокус неоднородного патологического МРТ-сигнала от костного мозга с извитой двойной демаркационной линией с локализацией в переднем секторе ГБК размером 2,3 × 0,7 см и неравномерное истощение хряща.

На основании данных МРТ пациенту был поставлен основной диагноз «АНГБК 2-й стадии» и сопутствующий – «остеоартрит тазобедренного сустава». Назначен Остеогенон по 3 таблетки в сутки в течение 6 мес. с МРТ-контролем через 3 мес. Также, учитывая наличие остеоартрита тазобедренных суставов, согласно клиническим рекомендациям по его лечению [50] пациенту рекомендован прием хондроитина сульфата (ХС), а учитывая пожелания пациента в использовании пероральных форм, был рекомендован Структум по 1 капсуле 2 раза в день. Так как при обследовании уровень витамина D у пациента соответствовал нормальным значениям (52,41 нг/мл), были рекомендованы поддерживающие дозы – 2000 МЕ в сутки [51].

Назначение Структума обусловлено доказанными фармакологическими свойствами ХС – уменьшением воспалительных процессов за счет механизмов торможения

● **Рисунок 1.** МРТ-картина асептического некроза головки бедренной кости на момент первого визита

● **Figure 1.** MRI appearance of femoral head aseptic necrosis at Visit 1



активации провоспалительного транскрипционного фактора – ядерного фактора κB (NF- κB), что влияет на такие важные маркеры воспаления, как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и С-реактивный белок. В результате снижается интенсивность воспаления, боли и улучшается функция суставов [52]. К основным фармакологическим эффектам ХС также относится замедление прогрессирования дегенеративных процессов в суставах, противовоспалительный (стимуляция синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, уменьшение катаболической активности хондроцитов, ингибирование синтеза индукторов, повреждение матрикса хрящевой ткани), обезболивающий и структурно-модифицирующий

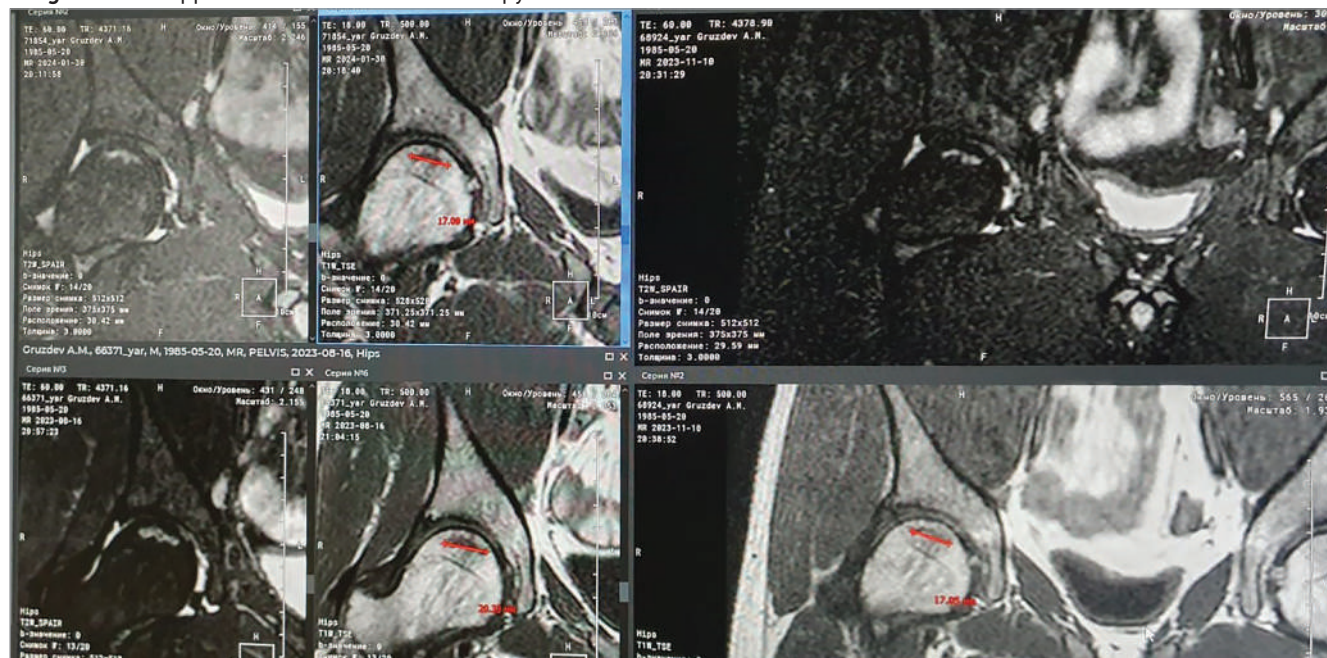
● **Рисунок 2.** МРТ-картина через 3 месяца терапии

● **Figure 2.** MRI appearance at 3 months of therapy initiation



● **Рисунок 3.** МРТ-картина через 6 месяцев терапии

● **Figure 3.** MRI appearance at 6 months of therapy initiation



эффект с улучшением функции сустава, поддержание структурной целостности костной ткани, хрящей и сухожилий [53, 54]. Также в назначении ХС в данной клинической ситуации мы опирались на последние исследования, продемонстрировавшие важные плеiotропные эффекты ХС. Так, в исследовании QiSS было доказано, что ХС может регулировать костный обмен, увеличивать минеральную плотность костной ткани крыс [55].

Через 3 мес. терапии пациент отмечал полное отсутствие боли в суставах, переносимость терапии была хорошей. На повторном МРТ (рис. 2) отмечалось уменьшение размера дефекта до $1,7 \times 0,3$ см. Так как отмечалась положительная динамика, но при сохранении дефекта, было решено продолжить терапию с МРТ-контролем через 3 мес. При МРТ, проведенной через 6 мес. терапии (рис. 3), не отмечено динамики по сравнению с предыдущим МРТ.

Учитывая острое начало боли в суставах и особенности болевого синдрома, отсутствие изменений на рентгенограмме, а также молодой возраст, наличие нескольких факторов риска развития АНГБК, с целью уточнения диагноза пациенту было проведено МРТ-исследование сустава. Терапия была назначена согласно клиническим рекомендациям [50]. Мы считаем, что назначение Остеогенона и Структума в данной клинической ситуации является обоснованным, так как основные механизмы и плеiotропные эффекты препаратов могут оказывать синергическое действие на течение данной сочетанной патологии, что и было продемонстрировано в клиническом примере. На наш взгляд, выбранная тактика медикаментозной терапии может быть рекомендована в аналогичных клинических ситуациях. Отсутствие динамики на 3-м визите (через 6 мес. терапии) может быть объяснено либо замедлением процесса восстановления костной ткани, либо его завершением, что можно подтвердить повторным МРТ-исследованием через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АНГБК – относительно редкая патология, и ее патогенез недостаточно изучен. В настоящий момент вопросы ранней диагностики АНГБК остаются актуальными, особенно после пандемии COVID-19. Данная инфекция является высоким фактором риска развития АНГБК посредством как воспалительных процессов и механизмов тромбообразования, так и отдаленных последствий глюкокортикоидной терапии. Также для ранней постановки диагноза важен тщательный сбор анамнеза и уточнение факторов, влияющих на развитие АНГБК (предшествующая инфекция, терапия глюкокортикоидами, дайвинг и т. д.). Самым информативным методом диагностики и контроля динамики на фоне терапии остается МРТ. При отсутствии показаний к оперативному лечению медикаментозная терапия становится приоритетной.

Назначение Остеогенона и его эффективность в данной клинической ситуации обусловлены ранней постановкой диагноза и незначительностью размеров дефекта.

При обнаружении сопутствующей патологии в виде остеоартрита суставов важным является назначение препаратов из группы SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). Выбор терапии в пользу ХС обусловлен не только его эффективностью и безопасностью в терапии остеоартроза, но и данными последних экспериментальных исследований, доказывающих восстановление минеральной плотности кости на фоне терапии ХС. Синергизм действия Остеогенона и Структума в этой клинической ситуации был подтвержден уменьшением дефекта на фоне терапии по данным МРТ. При дальнейшем изучении плеiotропных действий ХС на минеральную плотность костной ткани возможно его внесение в рекомендации по лечению АНГБК. Также мы считаем, что необходимо проведение новых исследований для уточнения дозировки и определения критериев длительности терапии АНГБК в разных клинических ситуациях.



Поступила / Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2024

Принята в печать / Accepted 26.02.2024

Список литературы / References

- Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1960;174:966–971. <https://doi.org/10.1001/jama.1960.03030080028005>.
- Dhillon M, Kumar V, Kumar P. Avascular Necrosis of the Hip: Historical Perspective. In: Kumar P, Aggarwal, S, Kumar V (eds). *Insights into Avascular Necrosis of the Femoral Head*. Singapore: Springer; 2023, pp. 13–21. https://doi.org/10.1007/978-981-99-1346-6_2.
- Mont MA, Salem HS, Piuze NS, Goodman SB, Jones LC. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today?: A 5-Year Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(12):1084–1099. <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.01271>.
- Björkman A, Svensson PJ, Hillarp A, Burtscher IM, Rünow A, Benoni G. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;425:168–172. <https://doi.org/10.1097/00003086-200408000-00023>.
- Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res*. 2004;422:251–255. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15187864/>.
- Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;386:19–33. <https://doi.org/10.1097/00003086-200105000-00004>.
- Kim TH, Hong JM, Lee JY, Oh B, Park EK, Lee CK et al. Promoter polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(3):287–291. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.06.017>.
- Rueda JC, Duque MA, Mantilla RD, Iglesias-Gamarra A. Osteonecrosis and antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(3):130–132. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819dbd20>.
- Li H, Zhang J, He JW, Wang K, Wang GS, Jiang N et al. Symptomatic osteonecrosis of the femoral head after adult orthotopic liver transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(14):2422–2426. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.14.004>.
- Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O et al. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):177–182. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1597-9>.
- Varoga D, Drescher W, Pufe M, Groth G, Pufe T. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(12):3273–3282. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1076-3>.
- Lewington MR, El-Hawary R. Legg-Calve-Perthes disease in a patient with Albright hereditary osteodystrophy: a case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(2):450–455. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00153>.
- Aya-ay J, Athavale S, Morgan-Bagley S, Bian H, Bauss F, Kim HK. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):93–100. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060817>.
- Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. *J Bone Miner Res*. 2006;21(12):1946–1954. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060905>.
- Yang J, Wang L, Xu Y, Fan K, Wang J. An experimental osteonecrosis of femoral head induced by a combination of a single low-dose lipopoly-saccharide and methylprednisone. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2008;22(3):271–275. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18396701/>.
- Steffen RT, Athanasou NA, Gill HS, Murray DW. Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing: histological assessment of femoral bone from retrieval specimens. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(6):787–793. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B6.23377>.
- Смирнов АВ. Дифференциальная рентгенологическая диагностика изменений в суставах кистей и дистальных отделов стоп при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2010;4(4):83–88. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-643>.
- Смирнов АВ. Differential radiological diagnosis of changes in the joints of the hands and distal feet in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4):83–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-643>.
- Hungerford DS, Lennox DW. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am*. 1985;16(4):635–654. [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(20\)30432-6](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(20)30432-6).
- Ugwonali OF, Sarkissian H, Nercessian OA. Bilateral osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy: four new cases and a review of the literature. *Orthopedics*. 2008;31(2):183. <https://doi.org/10.3928/01477447-20080201-36>.
- Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, Jones LC, Lieberman JR. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? A Ten-Year Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(19):1604–1627. <https://doi.org/10.2106/JBJS.O.00071>.
- Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty*. 2009;24(8):1178–1183. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.05.022>.
- Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25(2):278–281. <https://doi.org/10.47360/14397595.2014.932038>.
- Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ et al. Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(21):2843–2850. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.168017>.
- Торгашин АН, Родионова СС, Шумский АА, Макаров МА, Торгашина АВ, Ахтямов ИФ и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):637–645. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-637-645>.
- Torgashin AN, Rodionova SS, Shumsky AA, Makarov MA, Torgashina AV, Akhtyamov IF et al. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):637–645. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-637-645>.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
- Shen J, Liang BL, Zeng QS, Chen JY, Liu QY, Chen RC, Zhong NS. Report on the investigation of lower extremity osteonecrosis with magnetic resonance imaging in recovered severe acute respiratory syndrome in Guangzhou. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004;84(21):1814–1817. (In Chinese) Available at: <https://rs.yiigle.com/cmaid/109604>.

27. Sinha PR, Mallick N, Sahu RL. Avascular Necrosis of the Hip after the COVID-19 Pandemic. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023;15(Suppl. 1):S661–S664. <https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs.87.23>.
28. Koo KH, Mont MA, Cui Q, Hines JT, Yoon BH, Novicoff WM et al. The 2021 Association Research Circulation Osseous Classification for Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head to Computed Tomography-Based Study. *J Arthroplasty.* 2022;37(6):1074–1082. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.02.009>.
29. Dhanasekhararaja P, Soundararajan D, Kumar KS, Pushpa BT, Rajkumar N, Rajasekaran S. Aggressive Presentation and Rapid Progression of Osteonecrosis of the Femoral Head After COVID-19. *Indian J Orthop.* 2022;56(7):1259–1267. <https://doi.org/10.1007/s43465-022-00635-2>.
30. Dolat Abadi H, Parsa A, Stelzer J, Anz A, Ebrahimzadeh MH, Bagheri F et al. Screening for Femoral Head Osteonecrosis Following COVID-19: Is It Worth It? *Arch Bone Jt Surg.* 2023;11(12):731–737. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2023.73742.3414>.
31. Ito H, Matsuno T, Minami A. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(6):1761–1770. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.0086>.
32. Pivec R, Johnson AJ, Harwin SF, Mont MA. Differentiation, diagnosis, and treatment of osteoarthritis, osteonecrosis, and rapidly progressive osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013;36(2):118–125. <https://doi.org/10.3928/01477447-20130122-04>.
33. Tripathy SK, Goyal T, Sen RK. Management of femoral head osteonecrosis: Current concepts. *Indian J Orthop.* 2015;49(1):28–45. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.143911>.
34. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev.* 2019;4(3):85–97. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180036>.
35. Chotaphutit T, Thongprasert S, Laorueangthana A. Low molecular weight heparin prevents the progression of precollapse osteonecrosis of the hip. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(10):1326–1330. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350415/>.
36. Agarwala S, Shetty V, Karumuri LK, Vijayvargiya M. Patellar Resurfacing versus Nonresurfacing with Patellarplasty in Total Knee Arthroplasty. *Indian J Orthop.* 2018;52(4):393–398. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_512_16.
37. Lee YK, Ha YC, Cho YJ, Suh KT, Kim SY, Won YY et al. Does Zoledronate Prevent Femoral Head Collapse from Osteonecrosis? A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(14):1142–1148. <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01157>.
38. Albers A, Carli A, Routy B, Harvey EJ, Séguin C. Treatment with acetylsalicylic acid prevents short to mid-term radiographic progression of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: a pilot study. *Can J Surg.* 2015;58(3):198–205. <https://doi.org/10.1503/cjs.016814>.
39. Claßen T, Becker A, Landgraeber S, Haversath M, Li X, Zilkens C et al. Long-term Clinical Results after Iloprost Treatment for Bone Marrow Edema and Avascular Necrosis. *Orthop Rev (Pavia).* 2016;8(1):6150. <https://doi.org/10.4081/or.2016.6150>.
40. Родионова СС, Колондаев АФ, Соколов ВА, Марков СА. Опыт применения остеогенона в травматологии и ортопедии. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2022;8(4):41–45. <https://doi.org/10.17816/vto100413>.
41. Родионова СС, Колондаев АФ, Соколов ВА, Марков СА. Experience in the use of osteogenon in traumatology and orthopedics. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2022;8(4):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/vto100413>.
42. Heaney RP. Quantifying human calcium absorption using pharmacokinetic methods. *J Nutr.* 2003;133(4):1224–1226. <https://doi.org/10.1093/jn/133.4.1224>.
43. Buclin T, Jacquet AF, Burckhardt P. Absorption intestinale de gluconate de calcium et de complexe osseino-minéral: évaluation par des dosages conventionnels. *Schweiz Med Wochenschr.* 1986;116(50):1780–1783. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3026039/>.
44. Fernández-Pareja A, Hernández-Blanco E, Pérez-Maceda JM, Riera Rubio VJ, Palazuelos JH, Dalmau JM. Prevention of osteoporosis: four-year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound. *Clin Drug Investig.* 2007;27(4):227–232. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727040-00001>.
45. Castelo-Branco C, Ciria-Recasens M, Cancelo-Hidalgo MJ, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Carbonell-Abelló J et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. *Menopause.* 2009;16(5):984–991. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a1824e>.
46. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):567–580. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2224-2>.
47. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013;346:f228. <https://doi.org/10.1136/bmj.f228>.
48. Sung PH, Yang YH, Chiang HJ, Chiang JY, Chen CJ, Yip HK, Lee MS. Cardiovascular and Cerebrovascular Events Are Associated With Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476(4):865–874. <https://doi.org/10.1007/s11999-0000000000000161>.
49. Castelo-Branco C, Cancelo Hidalgo MJ, Palacios S, Ciria-Recasens M, Fernández-Pareja A, Carbonell-Abella C et al. Efficacy and safety of ossein-hydroxyapatite complex versus calcium carbonate to prevent bone loss. *Climacteric.* 2020;23(3):252–258. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1685488>.
50. Castelo-Branco C, Dávila Guardia J. Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review. *Climacteric.* 2015;18(1):29–37. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929107>.
51. Тихилов РМ, Лиля АМ, Кочиш АЮ, Алексеева ЛИ, Шубняков ИИ, Денисов АО и др. *Коксартроз: клинические рекомендации.* М.; 2021. 71 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1.
52. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
53. Пигарова ЕА, Rozhinskaya LY, Belaya ZH, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
54. Шавловская ОА, Сарвилина ИВ, Громова ОА, Шаров МН, Бокова ИА, Прокофьева ЮС и др. Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):87–95. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-87-95>.
55. Шавловская ОА, Сарвилина ИВ, Громова ОА, Шаров МН, Бокова ИА, Прокофьева ЮС et al. Pharmacotherapy of pain in musculoskeletal diseases: evolution and revolution of views. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-87-95>.
56. Сарвилина ИВ, Данилов АВ. Сравнительный анализ применения симптоматических препаратов замедленного действия, содержащих хондроитин сульфат или влияющих на его биосинтез, у пациентов с неспецифической болью пояснично-крестцовой локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(1):81–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301181>.
57. Сарвилина ИВ, Данилов АВ. Comparative analysis of the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis in patients with non-specific low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(1):81–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301181>.
58. Филатова ЮС, Соловьев ИИ. Некоторые аспекты противовоспалительной терапии остеоартрита. *Медицинский совет.* 2023;13(1):157–164. <https://doi.org/10.21518/ms2023-251>.
59. Филатова ЮС, Соловьев ИИ. Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;13(1):157–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-251>.
60. Qi SS, Shao ML, Sun Z, Chen SM, Hu YJ, Li XS et al. Chondroitin Sulfate Alleviates Diabetic Osteoporosis and Repairs Bone Microstructure via Anti-Oxidation, Anti-Inflammation, and Regulating Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:759843. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.759843>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев, А.М. Груздев
 Концепция и дизайн исследования – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев, А.М. Груздев
 Написание текста – Ю.С. Филатова
 Сбор и обработка материала – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев
 Обзор литературы – В.В. Бобылева
 Анализ материала – Ю.С. Филатова
 Редактирование – Ю.С. Филатова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.С. Филатова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov, Alexey M. Gruzdev
 Study concept and design – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov, Alexey M. Gruzdev
 Text development – Yulia S. Filatova

Collection and processing of material – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov

Literature review – Viktoria V. Bobyleva

Material analysis – Yulia S. Filatova

Editing – Yulia S. Filatova

Approval of the final version of the article – Yulia S. Filatova

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing his data.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, пр. Ленина, д. 33; y.s.filatova@mail.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач – травматолог-ортопед, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, пр. Ленина, д. 33; giper75@mail.ru

Груздев Алексей Михайлович, врач ультразвуковой диагностики, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, пр. Ленина, д. 33; alexey.gruzdev1985@gmail.com

Бобылева Виктория Владимировна, студент лечебного факультета, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; vika-bobyleva@mail.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Rheumatologist, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Traumatologist-Orthopedist, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; giger75@mail.ru

Alexey M. Gruzdev, Ultrasound Diagnostics Doctor, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; alexey.gruzdev1985@gmail.com

Viktoria V. Bobyleva, Student of the Medicine Faculty, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; vika-bobyleva@mail.ru

Дифференциальный диагноз и лечение энтезопатий

И.В. Девальд^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>, inessa.devald@gmail.com

Е.А. Ходус^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>, khoduslena@gmail.com

М.С. Бельснер¹, <https://orcid.org/0000-0003-2295-609X>, mariika_04@mail.ru

О.Л. Минакина¹, <https://orcid.org/0009-0009-7363-792X>, olgaminol@yandex.ru

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Челябинский государственный университет; 454001, Россия, Челябинск, ул. Братьев Кашириных, д. 129

³ Клиника профессора Кинзерского; 454045, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 53а

Резюме

В статье представлен обзор литературных данных по патологии периартикулярной структуры энтезиса – участка прикрепления сухожилия или связки к кости. Подробно представлены анатомо-функциональные особенности фиброзно-хрящевого энтезиса с позиции «энтезного органа», включающего в себя энтезис и прилегающие к нему синовиальную оболочку, бursae и жировую ткань. Проанализированы вопросы возникновения дегенеративных изменений на фоне механического стресса и воспалительных патологических процессов в вышеуказанной структурно-функциональной анатомической единице. Приведены анатомические зоны, энтезисы которых поражаются наиболее часто. Рассмотрена терминология дегенеративных и воспалительных поражений энтезиса, в т. ч. с позиций шифров МКБ-10. Обсуждены достоинства и недостатки современных терминов, предложены актуальные понятия, соответствующие этиологии патологического процесса: дегенеративно-дистрофическая или травматическая энтезопатия и воспалительный энтезит. Такое разделение понятий нацелено на принятие правильной диагностической и лечебной тактики для врача любой специальности. Рассмотрена дифференциальная диагностика указанных состояний и подходы к консервативному лечению. Подробно обсуждены возможности локальной инъекционной терапии энтезитов и энтезопатий, применение противовоспалительных и репаративных методик. На собственном клиническом опыте рассмотрены особенности лечения различных энтезопатий глюкокортикоидами, аутологичной плазмой, микроиндукционным коллагеном, линейными гиалуронатами и полинуклеотидами. Обсуждены вопросы приоритетных методик в разных клинических ситуациях и возможности пролонгации терапевтического эффекта, а также комбинация локального и немедикаментозных методов. Оговорена тактика при неэффективности локального лечения, способы коррекции терапии и выбор ведущего специалиста при разных патологиях.

Ключевые слова: сухожилие, энтезис, энтезный орган, энтезопатия, энтезит, локальная инъекционная терапия

Для цитирования: Девальд ИВ, Ходус ЕА, Бельснер МС, Минакина ОЛ. Дифференциальный диагноз и лечение энтезопатий. *Медицинский совет*. 2024;18(3):159–166. <https://doi.org/10.21518/ms2024-125>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis and treatment of enthesopathies

Inessa V. Devald^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>, inessa.devald@gmail.com

Elena A. Khodus^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>, khoduslena@gmail.com

Maria S. Belsner¹, <https://orcid.org/0000-0003-2295-609X>, mariika_04@mail.ru

Olga L. Minakina¹, <https://orcid.org/0009-0009-7363-792X>, olgaminol@yandex.ru

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Chelyabinsk State University; 129, Brat'ev Kashirinykh St., Chelyabinsk, 454001, Russia

³ Clinic of Professor Kinzersky; 53a, Blyukher St., Chelyabinsk, 454045, Russia

Abstract

The article provides a review of the literature on the pathology of the periarticular structure of the enthesis - the site of attachment of a tendon or ligament to the bone. The anatomical and functional features of the fibrocartilaginous enthesis are presented in detail from the position of the "enthesis organ", which includes the enthesis and the adjacent synovial membrane, bursae and adipose tissue. The issues of the occurrence of degenerative changes against the background of mechanical stress and inflammatory rheumatic pathological processes in the above structural and functional anatomical unit are analyzed. The anatomical zones whose entheses are most often affected are given. The terminology of degenerative and inflammatory lesions of the enthesis is considered, including from the standpoint of ICD-10 codes. The advantages and disadvantages of modern terms are discussed, current concepts corresponding to the etiology of the pathological process are proposed: degenerative-dystrophic or traumatic enthesopathy and inflammatory enthesitis. This division of concepts is aimed at adopting the correct diagnostic and treatment tactics for a doctor of any specialization. The differential diagnosis of these nosologies and approaches to conservative treatment are considered. The possibilities of local injection therapy for enthesitis and enthesopathies, the use of anti-inflammatory and reparative techniques are discussed in detail. Based on our own clinical experience, the features of the treatment of various enthesopathies with glucocorticoids, autologous plasma, micro-

inductive collagen, linear hyaluronates and polynucleotides are considered. Issues of priority methods in different clinical situations and the possibility of prolonging the therapeutic effect, as well as a combination of local and non-drug methods, were discussed. The tactics for ineffective local treatment, methods for correcting therapy and the choice of a leading specialist for various pathologies are discussed.

Keywords: tendon, enthesis, enthetic organ, enthesopathy, enthesitis, local injection therapy

For citation: Devald IV, Khodus EA, Belsner MS, Minakina OL. Differential diagnosis and treatment of enthesopathies. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(3):159–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-125>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Патология периартикулярных структур представляет проблему, находящуюся на стыке ревматологии и ортопедии. Достаточно часто «камнем преткновения» выступает такая анатомическая структура, как энтезис, участок прикрепления сухожилия или связки к кости. Энтезис представляет собой особенную функциональную единицу, соединяющую две контрастирующие ткани: мягкую, волокнистую (сухожилие, связка, фасция) с плотной минерализованной костью. Он обладает высокой прочностью и способностью выдерживать интенсивную нагрузку на растяжение [1, 2].

По строению энтезисы можно разделить на два вида: фиброзные и фиброзно-хрящевые. Фиброзные представлены минерализованными коллагеновыми волокнами, которые веерообразно вплетаются в кость или надкостницу (например, соединение дельтовидной мышцы с диафизом плечевой кости). Фиброзно-хрящевые энтезисы характеризуются наличием переходного фиброзного хряща на границе

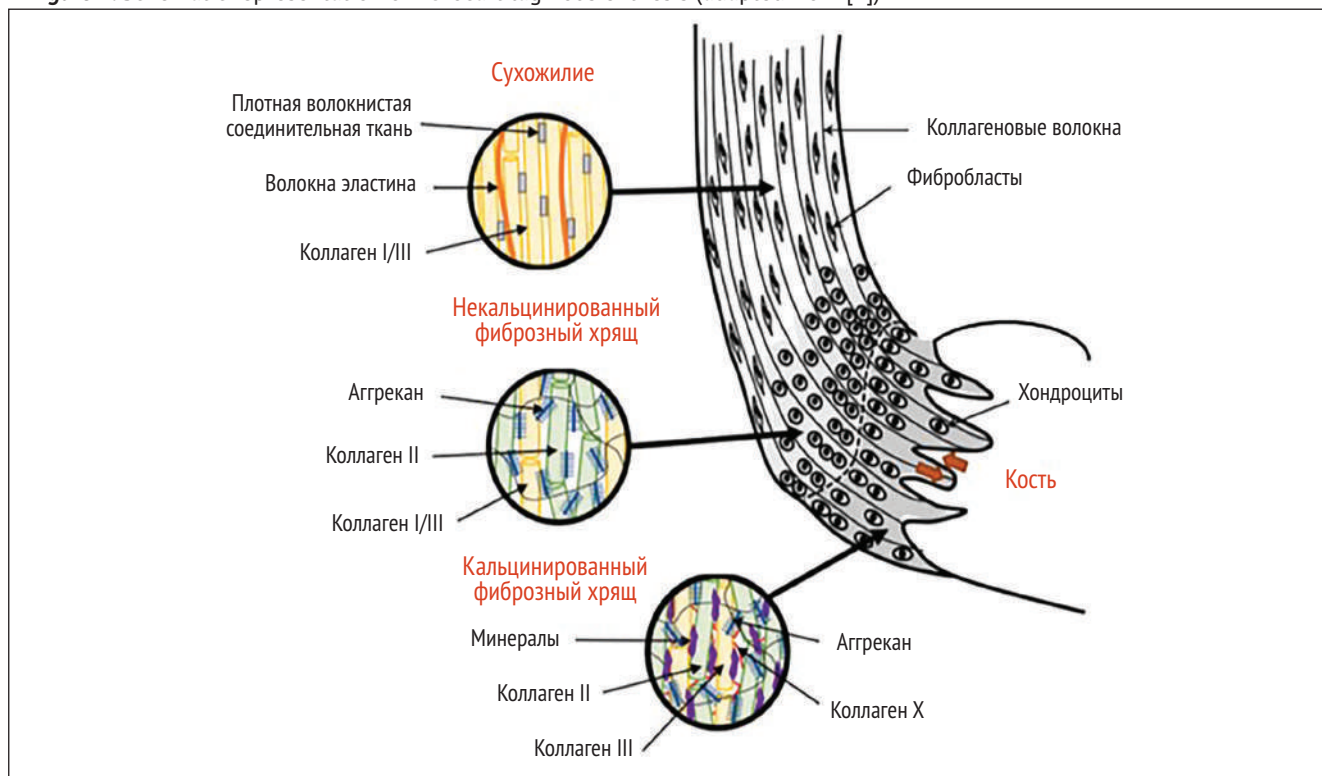
сухожилия и кости и типичны для эпифизов и апофизов костей (например, дистальная зона ахиллова и надостного сухожилий, сухожилий ягодичных мышц и др.). В этой статье будет уделено внимание фиброзно-хрящевому энтезису – структуре, вовлекающей как в дегенеративный, так и воспалительный патологический процесс.

Типичный фиброзно-хрящевой энтезис состоит из четырех зон, которые создают непрерывный градиент от некальцинированного сухожилия к кальцинированной кости. Этими зонами по порядку являются плотная волокнистая соединительная ткань, некальцинированный фиброзный хрящ, кальцинированный фиброзный хрящ, кость [3]. Схема строения фиброзно-хрящевого энтезиса представлена на примере ахиллова сухожилия на рис. 1.

Основная функция энтезиса заключается в передаче энергии мышц через сухожилия на кость в процессе движения. Зона энтезиса является местом высокой концентрации напряжения и подвергается ежедневному механическому стрессу и, следовательно, подвержена повреждению [1]. Изначально считалось, что энтезис – это

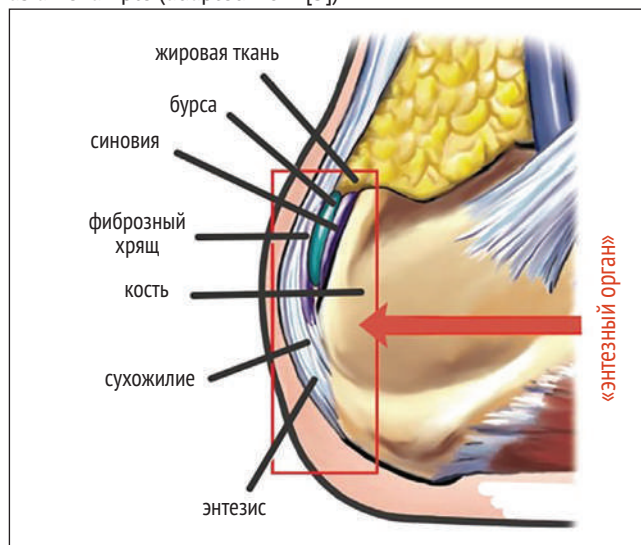
● **Рисунок 1.** Схематическое изображение фиброзно-хрящевого энтезиса (адаптировано из [4])

● **Figure 1.** Schematic representation of fibrocartilaginous enthesis (adapted from [4])



● **Рисунок 2.** «Энтезисный орган» на примере ахиллова сухожилия (адаптировано из [5])

● **Figure 2.** “Enthesic organ” using the Achilles tendon as an example (adapted from [5])



изолированная анатомическая область и патологические изменения в ней носят лишь дегенеративный или травматический характер ввиду биомеханических особенностей [4]. С 1970-х годов благодаря работам J. Ball и M. Benjamin появилась концепция «энтезисного органа», включающая в себя не только сам энтезис, но и прилегающие к нему фиброзный хрящ, синовиальную оболочку, бурсу и жировую ткань, склонных к выработке провоспалительных факторов (рис. 2) [5, 6]. Такой взгляд позволил понять, что зона энтезиса может страдать не только вследствие дегенеративно-дистрофических процессов, но вовлекаться в системное воспаление при ревматических

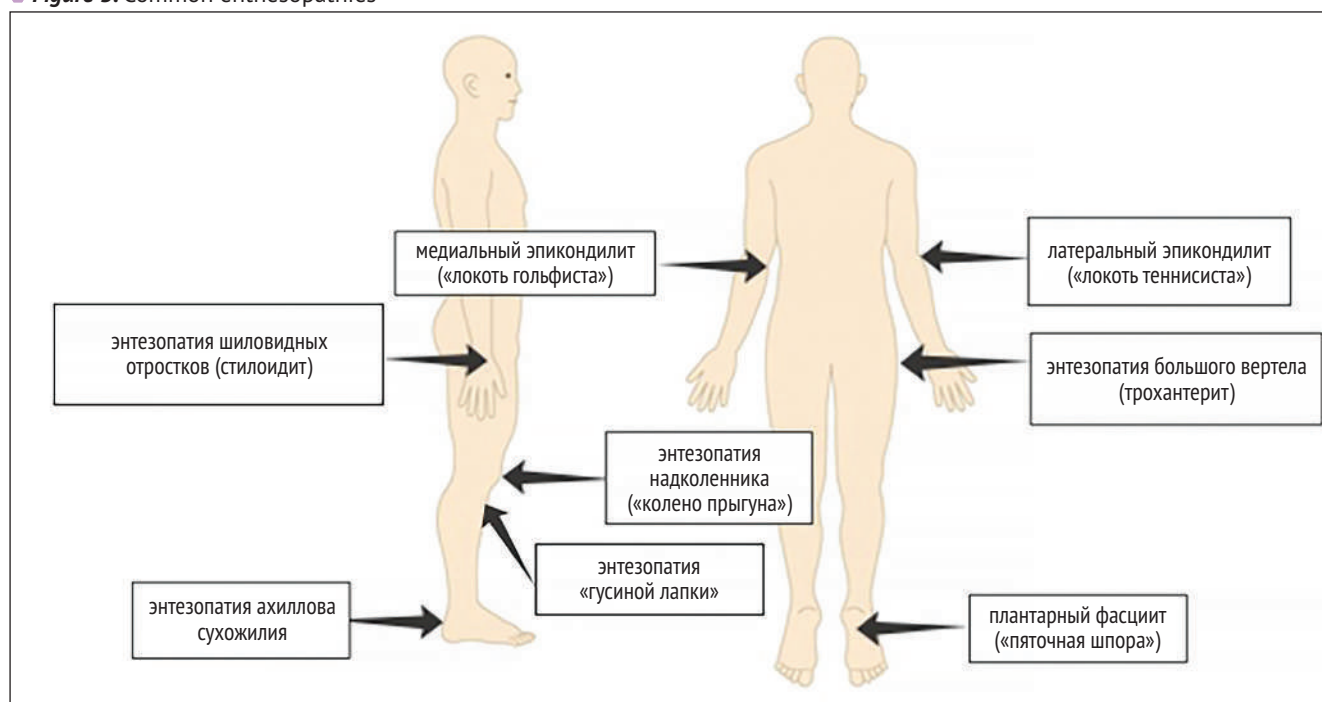
заболеваниях, в первую очередь при спондилоартритах [5–8]. Одной из уникальных особенностей энтезиса является образование новой кости на месте его воспаления/повреждения, что лежит в основе анкилозирования при воспалительных заболеваниях, например анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) [9, 10].

Энтезисы наиболее часто поражаются в следующих анатомических областях: латеральный и медиальный надмыщелки плечевой кости, шиловидные отростки локтевой и локтевой костей, большой вертел бедренной кости (трохантер), медиальный мыщелок большеберцовой кости (прикрепление «гусиной лапки»), область надколенника, подошвенная и задняя поверхности пяточной кости. Некоторые поражения имеют собственные устоявшиеся названия (рис. 3). Поверхностное расположение энтезисов облегчает диагностику патологии этой области, определяющейся локальной болезненностью в зоне поражения. Боль усиливается при пальпации, границы которой зависят от площади энтезиса. Точечная боль характерна для эпикондилитов локтевого сустава, для энтезопатии большого вертела болезненная зона достигает 6–8 см, т. к. площадь крепления сухожилий в этой области обширная [11–14]. Инструментальные методы визуализации включают в себя ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию для оценки мягких тканей и костной пластинки в зоне энтезиса и рентгенографию для диагностики только костных изменений [15–17].

В большинстве литературы для любого структурного изменения энтезиса используется термин «энтезопатия» [2, 6, 8]. Такое обобщающее понятие не позволяет определить, связана ли патология энтезиса с дегенерацией или воспалением. Передовыми оказались работы специалистов по костно-мышечному ультразвуку,

● **Рисунок 3.** Распространенные энтезопатии

● **Figure 3.** Common enthesopathies



- **Рисунок 4.** Этиология энтезопатий (адаптировано из [18])
 ● **Figure 4.** Etiology of enthesopathies (adapted from [18])



констатирующие разницу в визуализации этих патологических процессов. В 2012 г. вышла статья P. Mandl et al., в которой авторы предлагают любую патологию энтезиса обозначать групповым термином «энтезопатия», но выделять энтезит как отдельный и характерный признак воспалительных ревматических заболеваний (рис. 4) [18].

О концептуальной проблеме понятий пишут S. Mascarenhas et al., предлагая внедрить термин «энтезоз», обозначающий дегенеративную патологию энтезиса. Авторы рассуждают: «...отсутствие энтезоза... не позволяет исследователям и врачам продвигать область науки в отношении спондилоартропатий и энтезопатий...» [19]. Дифференциация понятий встречается в книге «Грамматика артрита» как неревматическая энтезопатия и ревматический энтезит [20].

В существующем поле используемых терминов мы предлагаем обозначать определением «энтезопатия» дегенеративные изменения и механическую перегрузку энтезиса. При системных ревматических заболеваниях, таких как анкилозирующий, псориатический и другие спондилоартриты, пользоваться термином «энтезит», усиливая суффиксом «-ит» воспалительное происхождение процесса [21]. Сепарация понятий носит и прикладной характер, позволяя практикующему врачу выработать тактику диагностики и лечения этих состояний. В ситуации, когда энтезит является первым и единственным признаком спондилоартрита, это знание сократит путь к правильному диагнозу. Выявление энтезита у пациента позволит дифференцировать спондилоартриты от ревматоидного артрита и подагры. Подходы к лечению энтезопатий и энтезитов также различны, о чем говорится далее. Ниже представлены основные признаки дифференциальной диагностики этих состояний.

В международной классификации болезней (МКБ-10) наиболее распространенные патологии энтезиса объединены в классе «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» в блоке «Болезни мягких тканей» (шифр M60-M79). В основу систематизации положена анатомическая область, затронутая патологическим процессом. Используемые термины не приведены к единообразию, применяются как общеупотребимые среди практикующих врачей, определяющие расположение энтезиса,

- **Таблица.** Дифференциальная диагностика энтезопатии и энтезита

- **Table.** Differential diagnosis of enthesopathy and enthesitis

Признак	Энтезопатия	Энтезит
Провоцирующий фактор: однотипная физическая нагрузка, предшествующая инфекция	+	-/+
	-	+
Возраст пациентов	Чаще старше 40 лет	Чаще младше 40 лет
Симметричность и одновременное поражение нескольких зон	-/+	+
Характер боли	Механический	Воспалительный
Локальный отек и гипертермия	Чаще -	Чаще +
Повышение температуры тела	-	+/-
Сопутствующий кожный псориаз, воспалительные заболевания кишечника, увеит, болезнь Бехтерева у пациента и/или кровных родственников	-	+
Носительство гена <i>HLA B27</i>	-	+
СОЭ и С-реактивный белок	В норме	Повышены
Эффект от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)	+/-	+

например M77.3 Пяточная шпора, M77.1 Латеральный эпикондилит (Локоть теннисиста) или M76.2 Шпора подвздошного гребешка. Так и объединяют анатомические зоны – M77.5 Другие энтезопатии стопы. Используется даже обобщающий для близко лежащих анатомических структур термин M77.2 Периартрит запястья. Раздел воспалительных спондилопатий включает только M46.0 Энтезопатия позвоночника. Таким образом, кодировка в МКБ-10 носит общий характер и не позволяет идентифицировать генез поражения энтезиса, что может быть причиной непонимания между специалистами.

ТЕРАПИЯ ЭНТЕЗОПАТИЙ И ЭНТЕЗИТОВ

На сегодняшний день не разработаны клинические рекомендации по лечению энтезопатий. Учитывая различия в патогенезе воспалительного и дегенеративного поражения энтезиса, используются разные подходы. Энтезопатия требует локальной терапии, при энтезите назначаются системные базисные противовоспалительные препараты в сочетании с локальными методами лечения. Также лечением занимаются и разные специалисты: энтезопатий – ортопед и ревматолог, диагностикой причины и терапией энтезита – ревматолог.

Энтезит как системную воспалительную патологию лечит ревматолог с применением нестероидных, базисных синтетических (метотрексат, сульфасалазин и др.) и биологических противовоспалительных препаратов (ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 17, 23 и др.) [22, 23]. В случаях ограниченного поражения одного или двух энтезов применима локальная инъекционная терапия (ЛИТ) глюкокортикоидами (0,25–0,5 мл

бетаметазона разведенного в 1–5 мл местного анестетика). Кратность введения определяется индивидуально и не превышает 3–4 введений в год в одну зону. Перед инъекцией необходимо предупредить пациента о возможности повышения артериального давления, нарушении менструального цикла, контроле гликемии у больных сахарным диабетом. Наиболее часто после инъекции возникает приходящее чувство жара и гиперемии лица. Все реакции, возникающие за счет системной абсорбции препарата, обратимы. В зону энтезиса не следует вводить триамцинолон (кеналог) из-за повреждающего действия на сухожильные структуры. Необходимо помнить, что неконтролируемая ЛИТ глюкокортикоидами сопряжена с многочисленными нежелательными явлениями и развитием «стероидной болезни» [24, 25].

В лечении **энтезопатий** основная роль отводится локальной терапии. Применяются методы ударно-волновой терапии, физиотерапевтические процедуры (магнито-, лазерокриотерапия), мази и гели с разными действующими веществами (разогревающие или противовоспалительные), обладающие умеренной эффективностью [26, 27]. При недостижении должного результата следует обсудить с больным ЛИТ и подобрать оптимальный вариант, определяющийся выраженностью болевого синдрома, коморбидностью пациента, учитывающий его желания и финансовые возможности. Ускоряют и продлевают результаты ЛИТ лечебная гимнастика, кинезиотейпирование, использование ортопедических изделий (ортезы, бандажи, стельки, силиконовые за- и подпяточники и др.), приводя к восстановлению двигательной активности пациента [28].

Цели ЛИТ при энтезопатиях условно можно разделить на две группы: 1) **Противовоспалительная** применяется только при выраженном болевом синдроме и достигается введением глюкокортикоидов. 2) **Репаративная** направлена на структурное восстановление микроповреждений и реализуется введением аутологичной плазмы, коллаген-содержащих имплантов, полинуклеотидов или линейных низкомолекулярных гиалуронатов.

Введение **глюкокортикоидов** длительное время было единственным методом ЛИТ энтезопатий и широко применялось хирургами, травматологами и ревматологами. На современном этапе показания ограничиваются интенсивным болевым синдромом с выраженной местной реакцией, как отек и гипертермия. Препаратом выбора остается бетаметазон, о котором говорилось выше. При энтезопатиях (в отличие от энтезитов) не рекомендуется превышать более двух последовательных введений, т. е. частое использование может привести к атрофии энтезиса [29]. Через 3 нед. после введения глюкокортикоидов возможно инициировать репаративную ЛИТ.

Аутологичная плазма – одна из первых репаративных методик при энтезопатиях. Эффективность аутоплазмы обеспечивается дегрануляцией тромбоцитов и высвобождением в окружающие ткани ростовых и трофических факторов, которые запускают каскад регенеративных процессов, снимают воспаление и стимулируют восстановление тканей. Метод плазмотерапии безопасен, но требует отмены некоторых лекарственных препаратов (НПВП и др.)

до ее проведения. Также необходимо помнить, что прием антиагрегантов и антикоагулянтов снижает эффективность процедуры. Объем вводимой плазмы составляет 2–6 мл в одну зону в зависимости от площади энтезиса, проводится 3–5 процедур с интервалом в 2–3 нед. Основные противопоказания для плазмотерапии – злокачественные новообразования, текущие инфекции и заболевания крови [30, с. 24–33; 31]. На протяжении нескольких дней после инъекции возможно усиление болевого синдрома в месте введения, о чем необходимо предупреждать пациента. Для предотвращения этого допустимо местное воздействие холода или кратковременный прием анальгетиков. Временное усиление симптомов не снижает эффекта аутоплазмы.

В последние 3 года для ЛИТ энтезопатий стал активно применяться **коллагенсодержащий имплант** Плексатрон, состоящий из 100 ± 5 мкг коллагена и $1 \pm 0,1$ мкг фосфата кальция ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) на 2 мл раствора¹. Периартикулярное введение такого импланта создает опору для миграции фибробластов в очаг повреждения и интеграции готового коллагена в структуру волокон, создавая шаблон для восстановления архитектоники ткани сухожилия. По инструкции к препарату он может использоваться для лечения болевых синдромов в области тазобедренного сустава. Собственный опыт и рекомендации практикующих экспертов свидетельствуют о возможности применения препаратов коллагена при энтезопатиях [32]. При одновременном поражении нескольких зон (2–3) допускается использование более чем 2 мл, т. е. более одного флакона. Для достижения результата требуется от 3 до 10 еженедельных локальных инъекций препарата. Число их подбирается индивидуально в зависимости от достигнутого результата. Из нежелательных реакций можно отметить кратковременное жжение в зоне инъекции. Для их предупреждения рекомендуем использовать холод на 5–10 мин после проведения процедуры. При выраженном болевом синдроме возможна комбинация Плексатрона с раствором местного анестетика. Одновременное применение с глюкокортикоидами из-за разнонаправленности эффектов не рекомендуется.

Препараты **гиалуроновой кислоты** (ГК) рассматривались как средства терапии внутрисуставной патологии, обладающие смазочными свойствами. Строение энтезиса, включающее в структуру этот гликозаминогликан, а также понимание анаболического и противовоспалительного эффектов ГК, позволили расширить показания при патологии околосуставных структур. В 2022 г. А.Е. Каратеевым был опубликован обзор применения ГК при патологии периартикулярных мягких тканей, включая энтезопатии, с описанием действия низкомолекулярных гиалуронатов [33]. В 2023 г. вышел пострелиз практикующих экспертов ЛИТ, в котором подчеркнуто, что препараты низкомолекулярной ГК массой 0,5–1,6 Мда, такие как Флексотрон® Форте, могут положительно влиять на периартикулярные структуры [34]. В работе T. Kumai et al. описан положительный опыт лечения эпикондилита, пяточной шпоры и др. путем однократного введения гиалуроната

¹ Инструкция по применению медицинского изделия Плексатрон. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/taa/pleksatron-implantat-kollagen-soderzhashhii-dlya-vnutrisustavnogo-i-periartikulyarnogo-vvedeniya-84956>.

массой 2,7 Мда [35]. В недавнем плацебо-контролируемом исследовании группой израильских ортопедов представлен положительный опыт лечения ГК массой 0,2–1,2 Мда хронического латерального эпикондилита [36]. В 2020 г. S.A. Raeissadat et al. провели слепое сравнение эффективности глюкокортикоидов и высокомолекулярной ГК (>2 Мда) в лечении подошвенной энтезопатии. Что интересно, обе методики сравнимы по эффективности, но если сравнивать безопасность и долгосрочность эффекта, то ГК превосходила глюкокортикоиды [37]. Таким образом, накапливаются литературные данные по успешному применению ГК для лечения энтезопатий. В собственной практике также накоплен опыт терапии ГК, в основном на примере Флексотрон® Форте, энтезопатий всех обсуждаемых выше локализаций. Объем вводимого препарата определяется размером энтезиса и варьирует от 0,5 мл (например, при стилоидите) до 3 мл (например, при трохантерите). После процедуры рекомендуется приложить лед на 10–15 мин, соблюдать покой в течение суток, не использовать другое местное лечение, тепловые процедуры первые три дня после введения гиалуроната. В зоне введения возможно усиление болевого синдрома от нескольких часов до 2–3 дней. Переносимость терапии в большинстве случаев удовлетворительна. Курс лечения, как и в случае ЛИТ внутрисуставной патологии, составляет 3–5 процедур с интервалом в 1–2 нед. в зависимости от достижения терапевтического эффекта.

Одной из перспективных методик ЛИТ энтезопатий может стать применение *полинуклеотидов* – комплекса смеси дезоксирибонуклеотидных полимеров различной длины. Действие полинуклеотидов направлено на стимуляцию клеточной пролиферации и кровообращения, накопление белков внеклеточного матрикса, регресс воспаления и снижение активности апоптоза в поврежденных тканях [38].

Время достижения и сохранения терапевтического результата ЛИТ различается в зависимости от двигательной активности, возраста пациента, использования ортопедических пособий [39]. В молодом и среднем возрасте достаточно курса, а иногда и одной-двух процедур с пролонгированным результатом. Пациентам пожилого возраста требуется большая длительность лечения ввиду истощения собственных тканевых резервов, чаще необходим комплексный подход, сочетание разных методик лечения. У этой категории больных требуется повторять ЛИТ чаще. Спортсменам, подверженным травмам энтезисов, репаративная ЛИТ проводится по мере необходимости.

Введение препаратов проводится при строгом соблюдении правил асептики, игла доводится до упора с надкостницей, объем вводимого препарата определяется площадью энтезиса. Все варианты ЛИТ, вне зависимости от патологии, предпочтительнее выполнять под ультразвуковой навигацией. Это обеспечивает точность введения в небольшую по площади зону энтезиса, предупреждает возникновение осложнений от манипуляции, повышает приверженность пациентов лечению и в конечном счете увеличивает эффективность ЛИТ, что подтверждает и собственная многолетняя практика.

Особое внимание следует уделить вопросу отсутствия эффекта от проводимой ЛИТ. Если после 2 инъекций положительный результат не достигнут, то: 1) следует пересмотреть диагноз и исключить системный воспалительный процесс, что более актуально у пациентов молодого возраста (см. описание дифференциальной диагностики); 2) рассмотреть вопрос о смене препарата; 3) усилить ортопедическую поддержку. В случае подозрения на энтезит не следует продолжать ЛИТ, а направить пациента на консультацию к ревматологу.

Ключевые моменты:

- 1) При жалобах пациента на боль в области энтезиса провести дифференциальную диагностику энтезопатии и энтезита. При подозрении на энтезит направить к ревматологу.
- 2) При уверенности в диагнозе энтезопатии инициировать консервативное лечение и/или локальную инъекционную терапию. Возможно сочетание ЛИТ с методами физиотерапии, ортопедической коррекцией. Выбор методики обсудить с пациентом.
- 3) При неэффективности лечения энтезопатий пересмотреть диагноз и/или способ терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание врачом анатомии энтезиса, понимание патологических процессов, протекающих в нем, и заболеваний, затрагивающих структуру энтезиса, ведет к правильному диагнозу и тактике терапии. Применение различных видов консервативного лечения, физиотерапевтические процедуры и ортопедическая коррекция, расширение линейки препаратов для локальной инъекционной терапии будут способствовать лучшим результатам лечения патологии энтезиса.



Поступила / Received 12.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2024
Принята в печать / Accepted 21.03.2024

Список литературы / References

1. Schlecht SH. Understanding entheses: bridging the gap between clinical and anthropological perspectives. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(8):1239–1251. <https://doi.org/10.1002/ar.22516>.
2. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):312–322. <https://doi.org/10.1002/art.39458>.
3. Apostolakis J, Durant TJ, Dwyer CR, Russell RP, Weinreb JH, Alaei F et al. The enthesis: a review of the tendon-to-bone insertion. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4(3):333–342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241425>.
4. La Cava G. Enthesitis; traumatic disease of insertions. *J Am Med Assoc*. 1959;169(3):254–255. <https://doi.org/10.1001/jama.1959.73000200002011a>.
5. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:57–70. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0298-6_4.
6. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1971;30(3):213–223. <https://doi.org/10.1136/ard.30.3.213>.
7. Sudot-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Maśliński W. Enthesopathies and enthesitis. Part 1. Etiopathogenesis. *J Ultrason*. 2015;15(60):72–84. <https://doi.org/10.15557/JoU.2015.0006>.
8. Абдулганиева ДИ, Кириллова ЭР, Файрушина ИФ, Гайнуллина ГР, Абдракипов РЗ, Мухина РГ, Мухаметшина ЭИ. Энтезопатии при спондилоартритах. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):316–325. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-316-325>.

- Abdulganieva DI, Kirillova ER, Fairushina IF, Gaynullina GR, Abdrakipov RZ, Mukhina RG, Mukhametshina EI. Enthesopathy in spondyloarthritis: the literature review. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):316–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-316-325>.
9. Гайдуклова ИЗ, Мазуров ВИ. Патогенез аксиальных спондилоартритов как основа лечения — реалии и перспективы. *РМЖ*. 2023;(7):6–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Patogenez_aksialnyh_spondiloartritov_kak_osnova_lecheniya_realii_i_perspektivy. Gaidukova IZ, Mazurov VI. Pathogenesis of axial spondyloarthritis as the basis of treatment — realities and prospects. *RMJ*. 2023;(7):6–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Patogenez_aksialnyh_spondiloartritov_kak_osnova_lecheniya_realii_i_perspektivy.
 10. Смирнов АВ. Рентгенологическая диагностика изменений в костях и суставах стоп при ревматических заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2005;7(8):608–613. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91953>. Smirnov AV. X-ray diagnosis of changes in the bones and joints of the feet in rheumatic diseases. *Consilium Medicum*. 2005;7(8):608–613. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91953>.
 11. Бельский АГ. Эпикондилит. *РМЖ*. 2006;(25):1786. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Epikondilit>. Belenky AG. Epicondylitis. *RMJ*. 2006;(25):1786. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Epikondilit>.
 12. Шостак НА, Клименко АА. Патология мягких тканей области голеностопного сустава и стопы — диагностика и лечение. *РМЖ*. 2011;(10):618. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Patologiya_myagkih_tkaney_oblasti_golenostopnogo_sustava_i_stopy_diagnostika_i_lechenie. Shostak NA, Klimenko AA. Pathology of soft tissues of the ankle and foot area — diagnosis and treatment. *RMJ*. 2011;(10):618. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Patologiya_myagkih_tkaney_oblasti_golenostopnogo_sustava_i_stopy_diagnostika_i_lechenie.
 13. Имамметдинова ГР. Алгоритм клинического обследования суставов нижних конечностей (тазобедренный сустав). *РМЖ*. 2015;(25):1484–1486. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Algoritim_klinicheskogo_obsledovaniyasustavov_nizhnih_konechnostey_tazobedrennyy_sustav. Imametdinova GR. Algorithm for clinical examination of the joints of the lower extremities (hip joint). *RMJ*. 2015;(25):1484–1486. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Algoritim_klinicheskogo_obsledovaniyasustavov_nizhnih_konechnostey_tazobedrennyy_sustav.
 14. Годзенко АА. Диагностика и лечение периартикулярных болевых синдромов. *Трудный пациент*. 2013;11(5):32–37. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-periartikulyarny-bolevykh-sindromov>. Godzenko AA. Diagnostics and treatment of periarthral pain. *Tрудный Пациент*. 2013;11(5):32–37. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-periartikulyarny-bolevykh-sindromov>.
 15. Ескин НА, Голубев ВГ, Богдасhevский ДР, Насникова ИЮ, Приписнова СГ, Финешин АИ, Атабекова ЛА. Эхография нервов, сухожилий и связок. *SonoAce International*. 2005;(13):82–94. Режим доступа: <https://www.medisun.ru/si/art199.htm>. Eskin NA, Golubev VG, Bogdashevskiy DR, Nasnikova IYu, Pripisnova SG, Fineshin AI, Atabekova LA. Echography of nerves, tendons and ligaments. *SonoAce International*. 2005;(13):82–94. (In Russ.) Available at: <https://www.medisun.ru/si/art199.htm>.
 16. Волков КЮ, Свинцкая ИС, Тиренко ВВ, Платонова АВ, Хайрутдинов ВР, Демьяненко НЮ, Боголов СГ. Ультразвуковая диагностика в ревматологии: возможности и перспективы. *РМЖ*. 2020;(7):9–13. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ultrazvukovaya_diagnostika_v_revmatologii_vozmoghnosti_i_perspektivy. Volkov KYu, Svintsitskaya IS, Tyrenko VV, Platonova AV, Khayrutdinov VR, Dem'yanenko NYU, Bogolov SG. Ultrasonic diagnosis in rheumatology: capabilities and prospects. *RMJ*. 2020;(7):9–13. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ultrazvukovaya_diagnostika_v_revmatologii_vozmoghnosti_i_perspektivy.
 17. Кириллова ЭР, Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Хабиров РА. Подходы к объективизации поражения периартикулярных тканей. *Практическая медицина. Ревматология. Нефрология. Травматология*. 2008;(1):11–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-k-objektivizatsii-porazheniya-periartikulyarnykh-tkaney>. Kirillova ER, Lapshina SA, Myasoutova LI, Khabirov RA. Approaches to objectification of periarthral tissue lesions. *Practical Medicine. Rheumatology. Nephrology. Traumatology*. 2008;(1):11–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-k-objektivizatsii-porazheniya-periartikulyarnykh-tkaney>.
 18. Mandl P, Niedermayer DS, Balint PV. Ultrasound for enthesitis: handle with care! *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):477–479. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201217>.
 19. Mascarenhas S, Couette N. A Systematic Review of the Inclusion of Non-Inflammatory Ultrasonographic Enthesopathy Findings in Enthesitis Scoring Indices. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):669. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040669>.
 20. Лялина ВВ, Сторожаков ГИ. *Грамматика артрита*. М.: Практика; 2010. 168 с.
 21. Stone WL, Basit H, Burns B. Pathology, Inflammation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820>.
 22. Гайдуклова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, Оттева ЭН, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для
- лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–484. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-i-genno-inzhenernyh-biologicheskikh-preparatov-dlya-lecheniya-aksialnyh-ysclid=lu6yzmp15c192419602>. Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, Otteva EN, Dubinina TV, Badokin VV et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization “The Association of Rheumatology of Russia”. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474–484. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-i-genno-inzhenernyh-biologicheskikh-preparatov-dlya-lecheniya-aksialnyh-ysclid=lu6yzmp15c192419602>.
- 23. Эрдез ШФ. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита/анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология*. 2021;15(2):94–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-94-105>. Erdes SF. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(2):94–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-94-105>.
- 24. Бадюкин ВВ. 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>. Badokin VV. Locomotor therapy with extended-release crystalline glucocorticoids. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2420>.
- 25. Шубин СВ, Гаджинова ЛБ. Энтезопатии пяточных областей при серонегативных спондилоартритах. *РМЖ*. 2002;(6):319. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Entezopatii_pyatochnykh_oblastey_pri_seronegativnykh_spondiloartritah. Shubin SV, Gadzhinova LB. Enthesopathies of the heel areas in seronegative spondyloarthritis. *RMJ*. 2002;(6):319. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Entezopatii_pyatochnykh_oblastey_pri_seronegativnykh_spondiloartritah.
- 26. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Ермакова ЮА. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 2. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. *Современная ревматология*. 2015;9(3):33–42. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-33-42>. Karateev AE, Karateev DE, Ermakova YuA. Minor rheumatology: nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 2. Drug and non-drug treatments. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(3):33–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-33-42>.
- 27. Павлов ВП. Консервативная ревматология: болезни мягких тканей (часть III). *Современная ревматология*. 2009;3(5):11–18. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2009-551>. Pavlov VP. Conservative rheumatology: soft tissue diseases (part III). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2009;3(5):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2009-551>.
- 28. Смоленский АВ, Капустина НВ, Хафизов НН. Особенности профилактики перенапряжений и лечения нарушений опорно-двигательного аппарата. *РМЖ*. 2018;4(1):15–19. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osobennosti_profilaktiki_pere-napryazheniy_i_lecheniya_naruseniy_oporno-dvigatelnogo_apparata. Smolenskiy AV, Kapustina NV, Hafizov NN. The informative value of diagnostic tests in urogenital tuberculous screening. *RMJ*. 2018;4(1):15–19. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osobennosti_profilaktiki_pere-napryazheniy_i_lecheniya_naruseniy_oporno-dvigatelnogo_apparata.
- 29. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, Барулин АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obschie-printipy-lecheniya-skeletno-myshechnoy-boli-mezhdistsiplinarnyy-konsensus?ysclid=lu70zmqmft842855790>. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barinov AN, Barulin AE et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obschie-printipy-lecheniya-skeletno-myshechnoy-boli-mezhdistsiplinarnyy-konsensus?ysclid=lu70zmqmft842855790>.
- 30. Ахмеров РР, Зарудий РФ, Хайруллин ФР. Применение технологии Pasmolifting в травматологии и восстановительной медицине. В: *Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутологичной плазмы. Технология Плазмолифтинг Plasmolifting ТМ. М.*; 2016.
- 31. Евтушенко АА, Крайнюков ПЕ, Кокорин ВВ, Вахаев ДС. Особенности реабилитации пациентов с энтезопатией при использовании технологии регенеративной терапии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2021;16(4):99–102. https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_4_99. Evtushenko AA, Kraiynukov PE, Kokorin VV, Vahaeв DS. Features of rehabilitation of patients with enthesopathy using regenerative therapy technology.

- Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2021;16(4):99–102. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_4_99.
32. Нестеренко ВА, Каратеев АЕ. Новые возможности локальной инъекционной терапии при комплексном лечении скелетно-мышечной боли. *Терапия.* 2022;8(2):103–110. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.2.103-110>.
 33. Каратеев АЕ. Гиалуроновая кислота при ревматической патологии околосуставных мягких тканей: краткий описательный обзор. *Современная ревматология.* 2022;16(5):88–93. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-88-93>.
 34. Экспертный совет «О применении гиалуроновой кислоты для локальной инъекционной терапии патологий верхней, нижней конечности, заболеваний спины и позвоночника» (пострелиз). *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(4):232–233. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ekspertnyy_sovet_O_primenenii_gialuronovoy_kisloty_dlya_lokalnoy_inyeksionnoy_terapii_patologii_verhney_nizhney_konechnosti_zabolevaniy_spiny_ipozvonochnika_postreliz.
 35. Kumai T, Muneta T, Tsuchiya A, Shiraishi M, Ishizaki Y, Sugimoto K et al. The short-term effect after a single injection of high-molecular-weight hyaluronic acid in patients with enthesopathies (lateral epicondylitis, patellar tendinopathy, insertional Achilles tendinopathy, and plantar fasciitis): a preliminary study. *J Orthop Sci.* 2014;19(4):603–611. <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0579-2>.
 36. Zinger G, Bregman A, Safran O, Beyth S, Peyser A. Hyaluronic acid injections for chronic tennis elbow. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2022;14(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00399-0>.
 37. Raeissadat SA, Nouri F, Darvish M, Esmaily H, Ghazihosseini P. Ultrasound-Guided Injection of High Molecular Weight Hyaluronic Acid versus Corticosteroid in Management of Plantar Fasciitis: A 24-Week Randomized Clinical Trial. *J Pain Res.* 2020;13:109–121. <https://doi.org/10.2147/JPR.S217419>.
 38. Veronesi F, Dallari D, Sabbioni G, Carubbi C, Martini L, Fini M. Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) From Skin to Musculoskeletal Tissue Regeneration via Adenosine A_{2A} Receptor Involvement. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2299–2307. <https://doi.org/10.1002/jcp.25663>.
 39. Щербак СГ, Макаренко СВ, Шнейдер ОВ, Камилова ТА, Голота АС. Регенеративная реабилитация при повреждениях сухожилий. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2021;3(2):192–206. <https://doi.org/10.36425/rehab70760>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Девальд

Написание текста – И.В. Девальд, Е.А. Ходус

Сбор и обработка материала – И.В. Девальд, Е.А. Ходус, М.С. Бельснер, О.Л. Минакина

Обзор литературы – И.В. Девальд, Е.А. Ходус, М.С. Бельснер, О.Л. Минакина

Анализ материала – Е.А. Ходус

Редактирование – О.Л. Минакина

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Девальд

Contribution of authors:

Concept of the article – Inessa V. Devald

Text development – Inessa V. Devald, Elena A. Khodus

Collection and processing of material – Inessa V. Devald, Elena A. Khodus, Maria S. Belsner, Olga L. Minakina

Literature review – Inessa V. Devald, Elena A. Khodus, Maria S. Belsner, Olga L. Minakina

Material analysis – Elena A. Khodus

Editing – Olga L. Minakina

Approval of the final version of the article – Inessa V. Devald

Информация об авторах:

Девальд Инесса Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии, Челябинский государственный университет; 454001, Россия, Челябинск, ул. Братьев Кашириных, д. 129; врач-ревматолог, Клиника профессора Кинзерского; 454045, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 53а; inessa.devald@gmail.com

Ходус Елена Андреевна, к.м.н., старший преподаватель лаборатории учебных дисциплин кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии, Челябинский государственный университет; 454001, Россия, Челябинск, ул. Братьев Кашириных, д. 129; врач-ревматолог, Клиника профессора Кинзерского; 454045, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 53а; khoduslena@gmail.com

Бельснер Мария Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; mariika_04@mail.ru

Минакина Ольга Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; olgaminol@yandex.ru

Information about the authors:

Inessa V. Devald, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Institute of Further Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University; 129, Brat'ev Kashirinykh St., Chelyabinsk, 454001, Russia; Rheumatologist, Clinic of Professor Kinzersky; 53a, Blyukher St., Chelyabinsk, 454045, Russia; inessa.devald@gmail.com

Elena A. Khodus, Cand. Sci (Med.), Senior Lecturer, Laboratory of Academic Disciplines, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University; 129, Brat'ev Kashirinykh St., Chelyabinsk, 454001, Russia; Rheumatologist, Clinic of Professor Kinzersky; 53a, Blyukher St., Chelyabinsk, 454045, Russia; khoduslena@gmail.com

Maria S. Belsner, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Institute of Further Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; mariika_04@mail.ru

Olga L. Minakina, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Institute of Further Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; olgaminol@yandex.ru

Влияние снижения веса и физических упражнений на боль в суставах у пациентов с остеоартритом и ожирением

И.С. Дыдыкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

П.С. Коваленко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

А.А. Коваленко², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

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

Резюме

Остеоартрит (ОА), наиболее часто встречающееся заболевание суставов, у большей части населения планеты сосуществует с ожирением. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, ожидается увеличение числа больных с этими заболеваниями, что представляет серьезную медицинскую и социальную проблему из-за увеличения инвалидизации, потребности в хирургическом лечении, роста коморбидных заболеваний, осложнений терапии и смертности у этой группы пациентов. ОА и ожирение имеют общие патогенетические механизмы, и развитие одного заболевания увеличивает риск развития другого, может стать началом порочного круга. В последние годы ожирение рассматривается не только как биомеханический фактор (избыточная нагрузка на сустав, разрушение суставного хряща), но и как причина возникновения метаболического синдрома, системных воспалительных эффектов. Воспалительные цитокины, особенно IL-1 β и TNF- α , управляют катаболическими путями и способствуют прогрессированию ОА. Получены убедительные доказательства того, что снижение массы тела уменьшает боль и воспаление в суставах, улучшает прогноз у пациентов с ОА. В обзоре представлены данные о распространенности ОА и ожирения, роли иммунных нарушений при этих заболеваниях, указаны методы фармакологического и нефармакологического лечения ОА. Изложены общие принципы и конкретные обновленные рекомендации Европейской антиревматической лиги по немедикаментозному лечению ОА тазобедренного и коленного суставов, сформулированы рекомендации по снижению веса с помощью диетических вмешательств и физических упражнений.

Ключевые слова: остеоартрит, ожирение, иммунные нарушения при остеоартрите и ожирении, фармакологическое лечение остеоартрита, нефармакологическое лечение остеоартрита, рекомендации по снижению веса

Для цитирования: Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Коваленко АА. Влияние снижения веса и физических упражнений на боль в суставах у пациентов с остеоартритом и ожирением. *Медицинский совет*. 2024;18(3):168–176. <https://doi.org/10.21518/ms2024-132>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Viatris. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Effect of weight loss and exercise on joint pain in patients with osteoarthritis and obesity

Irina S. Dydykina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

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

Abstract

Osteoarthritis (OA), the most common joint disease, coexists with obesity in most of the world's population. According to the forecast of the World Health Organization, the number of patients with these diseases is expected to increase, which represents a serious medical and social problem due to increased disability, the need for surgical treatment, an increase in comorbid diseases, treatment complications and mortality in this group of patients. OA and obesity have common pathogenetic mechanisms, and the development of one disease increases the risk of developing the other, which can become the beginning of a vicious circle. In recent years, obesity is considered not only as a biomechanical factor (excessive load on the joint, destruction of articular cartilage), but also as a cause of metabolic syndrome and systemic inflammatory effects. Inflammatory cytokines, especially IL-1 β and TNF- α , drive catabolic pathways and promote the progression of OA. There is compelling evidence that weight loss reduces pain and joint inflammation and improves prognosis in patients with OA. The review presents data on the prevalence of OA and obesity, the role of immune disorders in these diseases, and indicates methods of pharmacological and non-pharmacological treatment of OA. General principles and specific updated recommendations of the European League Against Rheumatism for non-drug treatment of OA of the hip and knee joints are outlined, and recommendations for weight loss through dietary interventions and exercise are formulated.

Keywords: osteoarthritis, obesity, immune disorders in osteoarthritis and obesity, pharmacological treatment of osteoarthritis, non-pharmacological treatment of osteoarthritis, recommendations for weight loss

For citation: Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA. Effect of weight loss and exercise on joint pain in patients with osteoarthritis and obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):168–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-132>.

Conflict of interest: this article was prepared with the support of Viatrix. This did not influence the authors' opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание, при котором поражаются все структуры, образующие крупные, средние и мелкие суставы верхних и нижних конечностей, а также межпозвоночные соединения. Диагноз устанавливается на основании характерных клинических симптомов (боль, припухлость, скованность, функциональные нарушения) или рентгенологических изменений, которые оценивают методом Келлгрена и Лоренса. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует использовать этот рентгенологический метод при проведении эпидемиологических исследований ОА [1]. Специалисты установили диссонанс между рентгенологическими признаками и клиническими симптомами ОА. В ряде исследований показано, что клинические симптомы ОА имеют только 40% пациентов с умеренными и 60% пациентов с выраженными рентгенологическими признаками ОА коленного сустава [2]. Поэтому при интерпретации результатов эпидемиологических исследований необходимо учитывать условия проведения исследования, определение случаев и методов сбора данных.

В отчете международных экспертов, опубликованном в журнале *Lancet* в 2020 г., по результатам исследования глобального бремени 369 болезней и травм, проведенного в 204 странах и территориях в 2019 г. (GBD 2019), сообщается, что 7% населения планеты (более 500 млн человек) имеют хроническую боль в суставах вследствие ОА [3]. С 1990 по 2019 г. на 48% отмечен рост числа пациентов (преимущественно женщин) с ОА. При оценке лет, прожитых с инвалидностью (YLD), ОА занимает 15-е место [3].

В Российской Федерации диагноз ОА (по данным официальной статистики) установлен 4 млн человек, что составляет 2,9% взрослого населения страны. Эти сведения не совпадают с данными эпидемиологических исследований о распространенности ОА. Эпидемиологи считают, что число пациентов с ОА гораздо больше и может составлять 15 млн человек [4].

Другой важной медицинской и социальной проблемой, по мнению экспертов ВОЗ, является ожирение, возникающее вследствие избыточного отложения жира на фоне нарушения режима питания (алиментарно-конституциональная форма) или других причин. Эксперты ВОЗ установили, что не менее 2,5 млрд жителей планеты имеют избыточный индекс массы тела (ИМТ), а 650 млн человек среди взрослых и более чем 120 млн среди детей страдают от ожирения¹ [5]. Поскольку людей, страдающих ожирением, увеличилось более чем в три раза за период с 1975 по 2016 г., предложен термин «пандемия

ожирения». В России, по данным Роспотребнадзора, лишний вес имеют 47,6% мужчин и 35,6% женщин, а ожирение – 19,0 и 27,6% соответственно².

Установлено, что ожирение ассоциируется с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни и рассматривается как одно из пяти основных глобальных факторов риска смертности [6]. С ожирением связано развитие около 230 осложнений, в т. ч. сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания, такие как рак молочной железы и колоректальный рак [7–11]. В качестве причин возникновения и прогрессирования избыточной массы тела и ожирения рассматривают генетические, физиологические, социокультурные, психологические, экономические и многие другие³.

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ – ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Пожилый возраст, пол, механические и аномальные нагрузки на суставы, травмы суставов в анамнезе, хроническое воспаление, генетическая предрасположенность и многое другое играют важную роль в патогенезе ОА. Однако до настоящего времени точные механизмы инициации и развития заболевания не известны, а способы и доказательства эффективного замедления прогрессирования ОА, восстановления деградированного хряща противоречивы [12, 13].

Ожирение, определяемое как ИМТ > 30 кг/м², тесно связано с ОА коленного сустава. Такой вывод был сделан в результате проведенного метаанализа, включавшего 22 крупных исследования по изучению факторов риска ОА коленного сустава. Объединенное отношение шансов [ОШ] у пациентов с ожирением составило 2,66 [95% ДИ 2,15–3,28], в то время как связь между избыточным весом (ИМТ > 25 кг/м²) и ОА коленного сустава была ниже, но все же значима (объединенное ОШ 1,98 [95% ДИ 1,57–2,20]) [14]. Эти же авторы установили, что 24,6% пациентов с впервые возникшей болью в коленном суставе имели избыточный вес или ожирение [14]. В другом исследовании была установлена связь между ожирением и риском возникновения ОА коленного сустава. Увеличение ИМТ на каждые 5 единиц сопровождалось увеличением риска ОА коленного сустава на 35%. У женщин величина связи была значительно сильнее, чем у мужчин [15]. Связь ожирения с ОА

² Попова А. Почти половина мужчин и более трети женщин в РФ имеют избыточный вес. Интерфакс. 2020. 16 окт. Режим доступа: <https://www.interfax.ru/russia/731719>.

³ National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf.

¹ WHO. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

не только крупных (коленных и тазобедренных), но и мелких суставов рук установлена в ходе эпидемиологического исследования с 10-летним наблюдением (ОШ 2,59 [95% ДИ 1,08–6,19]) [16]. При этом связь между ИМТ и ОА тазобедренного сустава была непостоянна и слабее, чем при ОА коленного сустава или ОА суставов рук [16]. В связи с этим в последние годы ожирение рассматривается не только как биомеханический фактор (избыточная нагрузка на сустав, разрушение суставного хряща). Широко обсуждается гипотеза о связи ОА и метаболического синдрома, системных воспалительных эффектов [17].

ОЖИРЕНИЕ, ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУННАЯ СИСТЕМА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Жировая ткань играет главную роль в регуляции метаболической активности и секреции адипокинов (гормоны жировой ткани), которые являются разновидностью цитокинов. Адипокины регулируют гомеостаз при воспалении, иммунитете, репродукции, ангиогенезе, фибринолизе, регулировании аппетита, коагуляции и чувствительности к инсулину [18].

Появляется все больше доказательств того, что отложение жиров, резистентность к инсулину, неправильная регуляция иммунных реакций могут привести к инициированию и прогрессированию ОА, связанного с ожирением [19].

Предметом изучения являются клетки миелоидного происхождения (нейтрофилы и эозинофилы), их роль при ожирении и ОА, но информации пока недостаточно, чтобы делать выводы, в то время как роль дендритных клеток в иммунной системе хорошо изучена на моделях мышей с ожирением. Они представляют собой антигенпрезентирующие клетки, и их функция в различных сигналах клеточной активации хорошо объяснена. Все лимфоидные клетки, которые играют роль в активном иммунитете, имеют подробное описание своих функций, активации и передачи сигналов. Получены противоречивые результаты исследований по изучению участия естественных клеток-киллеров в физиологии ожирения. Их значение в синовиальной ткани в контексте ОА имеет хорошо установленный сигнальный каскад. Однако считается, что хемокины, выделяемые клетками-киллерами, обладают антимикробными свойствами, но недостаточно доказательств, подтверждающих их роль при ОА. Сведения о клеточной передаче сигналов широко представлены в литературе, но их недостаточно, чтобы понять многочисленные связующие сигналы между ожирением и ОА, что в итоге приводит к синовиальному воспалению [19].

На модели животных с ожирением установлено, что В-клетки выделяют антитела IgG, а также цитокины для регулирования Т-клеток. Эти антигенсекретирующие клетки усугубляют хроническое воспаление, связанное с ожирением. При этом доказательства существования подтипов Т-клеток при ожирении и ОА представлены полно и подробно в соответствующей литературе [19]. Чтобы понять патофизиологию и определить сходные иммунологические пути, связывающие ОА и ожирение, проводятся многочисленные исследования.

МОНОЦИТЫ И МАКРОФАГИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И ОСТЕОАРТРИТЕ

Изучение макрофагальной системы при ожирении и ОА находится в центре внимания. Клетки врожденной иммунной системы способны непосредственно инактивировать или уничтожать патогены либо задействовать адаптивную иммунную систему посредством целого ряда механизмов. К клеткам врожденной иммунной системы относятся макрофаги, дендритные клетки (ДК), естественные клетки-киллеры (КК), которые распознают молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), или молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), способны использовать разнообразный набор молекул рецепторов распознавания образов (PRR), таких как липополисахарид (LPS) [19]. PRR представляют собой группу поверхностных, эндосомальных и цитозольных рецепторов клетки, которые включают Toll-подобные и NOD-подобные рецепторы [20]. Когда PRR активируются в тканях, таких как сустав, они инициируют быстровозникающие воспалительные реакции, за которыми следуют адаптивные иммунные реакции и реакции заживления в случае повреждения тканей. Дисбактериоз кишечника рассматривают в качестве потенциального механизма появления LPS в системном кровотоке и сенсибилизации иммунной системы, связанной с ожирением, развитием вялотекущего воспаления [21].

В исследовании на модели мышей с ожирением установлено, что плотность макрофагов увеличивается в четыре раза по сравнению с моделями «худых» мышей [22]. В моделях мышей с ожирением макрофаги локализуются «коронаобразно» вокруг более крупных адипоцитов [23]. Их разделяют на классически активированные макрофаги (M1) и активированные макрофаги (M2). M1 считаются провоспалительными, индуцируются провоспалительными медиаторами (LPS и гамма-интерфероном (ИФН- γ)), секретируют интерлейкины (IL-6 и IL-1 β), индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). M2 индуцируются IL-4 и IL-13 и секретируют противовоспалительный IL-10, рецептор-ловушку IL-1 и аргиназу, которая дополнительно блокирует активность IL-1 β и iNOS. Было отмечено, что в тканях с ожирением увеличено количество макрофагов и тучных клеток, что сопровождается увеличением экспрессии гена TNF- α и значительным увеличением концентрации IL-6 и iNOS по сравнению с тканями без ожирения [22, 24]. Для макрофагов M1 характерна «цитотоксическая» функция, в то время как для M2 характерно противовоспалительное действие, ремоделирование и восстановление тканей. Факторы транскрипции STAT1 и STAT3/STAT6 имеют решающее значение для баланса активации макрофагов. Активация STAT1 способствует поляризации M1, а активация STAT3/6 с помощью IL-4, IL-13 и IL-10 приводит к усилению поляризации M2 [25].

Характерными дифференцирующими поверхностными маркерами M1 являются экспрессия CD11c при воспалении и резистентность к инсулину при ожирении у человека [26]. «Худые» мыши имеют преобладающий фенотип M2, а мыши с ожирением — фенотип M1 [23]. Многочисленные исследования *in vivo* по изучению ожирения

у людей показали, что макрофаги имеют смешанные фенотипы M1/M2, переходят в выраженное метаболически активированное состояние с повышенной лизосомальной активностью [25, 27]. Это состояние метаболической активации индуцируется свободными жирными кислотами, высоким уровнем инсулина и глюкозы [28].

При ожирении из-за гипертрофии адипоцитов секреция хемоаттрактантов, таких как MCP-1/CCL2, приводит к рекрутированию макрофагов и выработке TNF- α , IL-6 и IL-1 β , которые действуют как провоспалительные сигналы [28]. Макрофаги жировой ткани — важнейшее связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом при ожирении. Однако фенотипическое переключение M2 может быть вызвано посредством активации PPAR- γ , тем самым защищая от активации M1 и резистентности к инсулину [29]. Это потенциально может способствовать накоплению липидов в адипоцитах и предотвращению липотоксичности и гибели адипоцитов.

M. Wood предложил классифицировать ОА на классический ОА (кОА), который связан преимущественно с особенностями ремоделирования хряща, и воспалительный ОА (вОА), характеризующийся признаками пролиферации [30]. По данным визуализации этарфолатида, у пациентов с ОА коленного сустава присутствуют активированные, а не покоящиеся макрофаги [31]. Установлено, что уровни TGF- β 1, экспрессируемые макрофагами синовиальной ткани в синовиальную жидкость, являются сильным предиктором прогрессирования ОА коленного сустава [32]. К сожалению, классическое описание провоспалительной (M1) или противовоспалительной (M2) парадигмы не согласуется с функциональным статусом тканевых макрофагов, наблюдаемым при ОА. Данные секвенирования РНК синовиального ОА показывают, что смесь генов, связанных как с M1, так и с M2, может экспрессироваться в синовиальных макрофагах при ОА [30]. Таким образом, традиционная классификация M1/M2 больше не является точным описанием различных типов синовиальных макрофагов при ОА и других воспалительных артритах. Исследования на животных показывают, что в развитии ОА-подобной синовиальной резистентности к инсулину могут быть задействованы сложные и многочисленные факторы, в т. ч. кишечная микробиота и др. Было установлено, что в синовиальной оболочке и жировой ткани пациентов с ожирением наблюдается повышенная инфильтрация макрофагов и более высокая экспрессия гена toll-подобного рецептора 4 (TLR4). TLR4 распознает LPS вместе с его внеклеточными компонентами, такими как MD-2 и CD14 [33]. Кроме того, наблюдалось увеличение количества макрофагов CD14⁺ CD206⁺ M2-типа в поднадколенной жировой подушечке (IPFP) и синовиальной ткани. У старых мышей генетическая делеция TLR4 предотвращала развитие ОА в результате ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров [34]. Дальнейшее изучение потенциальных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета позволит лучше понять роль макрофагов в развитии ОА, связанного с ожирением.

Установлено, что нарушению иммунологического гомеостаза способствуют дисбактериоз кишечника или гипоксия, которые необходимо исследовать при ОА. Более того, многие

другие цитокины, связанные с ОА, стали терапевтическими мишенями. Большинство методов лечения нацелены на ингибирование провоспалительных реакций, например, ингибирование IL-1 β , TNF- α , MAPK и иммуномодулирующая терапия макрофагов, которые могут эффективно уменьшить воспаление при ОА без побочных эффектов [19].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Методы фармакологической и нефармакологической терапии ОА обобщены с учетом тщательного анализа доказательств эффективности и представлены в отечественных и международных клинических рекомендациях [35–38]. Наибольшее распространение и внедрение во многих странах мира получили клинические рекомендации по лечению ОА коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) [35]. Эксперты ESCEO выделили препараты глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС) и настоятельно рекомендуют назначать ГС и ХС рецептурные формы препаратов хорошего фармацевтического качества пациентам с ОА в качестве базисной терапии.

Оригинальный кристаллический ГС (ДОНА®) успешно применяется в нашей стране около 25 лет, выпускается в виде ампул 400 мг 2 мл, саше 1500 мг и таблеток 750 мг. При внутримышечном введении перед использованием к-ГА-сульфат, содержащийся в ампуле, нужно смешать с 1 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор препарата вводят в/м по 3 мл 1 раз в сутки 3 раза в неделю на протяжении 4–6 нед. При приеме внутрь содержимое одного пакетика растворяют в 200 мл воды, принимают 1 раз в сутки или по 2 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно во время еды, запивая стаканом воды. Для формирования структурно-модифицирующего эффекта, позволяющего замедлить развитие дегенеративных процессов в суставах, необходимо принимать препарат длительно, в течение 1–3 лет. Симптоматический эффект наступает через 2–3 нед. после применения препарата. Продолжительность и схему лечения назначают индивидуально.

Эксперты ESCEO обозначили основные принципы (с учетом эффективности и безопасности) при выборе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), значение локальной терапии глюкокортикоидами и гиалуроновой кислотой, сформулировали показания для слабых опиоидов и антидепрессантов при ОА, очередность методов хирургического лечения. В рекомендациях подчеркивается значимость комплексного подхода при лечении пациентов с ОА, включающего образование и информированность пациентов о болезни, необходимости контроля ИМТ, выполнения физических упражнений (ходьба, плавание), упражнений лечебной физкультуры, а также использования средств опоры, ортопедических средств, специальной обуви, ортезов и др. [35].

В январе 2024 г. опубликованы обновленные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по нефармакологическому лечению ОА тазобедренного и коленного суставов [38]. В рабочую группу вошли 25 экспертов,

представляющих 14 европейских стран, которые подготовили систематический обзор литературы за период с 1 января 2012 г. по 27 мая 2022 г. по 11 исследовательским вопросам, сформулировали обновленные рекомендации, а также разработали исследовательские и образовательные программы.

Пересмотренные рекомендации включают два всеобъемлющих принципа и восемь рекомендаций, основанных на фактических данных, включая индивидуальный многокомпонентный план ведения; информацию, образование и самоуправление; физические упражнения с адекватным подбором дозировки и прогрессии; способ выполнения упражнений; поддержание здорового веса и снижение веса; обувь, средства для ходьбы и вспомогательные устройства; советы, связанные с работой; методы изменения поведения для улучшения образа жизни. В программе исследований были выделены области, связанные с перечисленными вмешательствами, включая приверженность,

внедрение и влияние на работу. Уровень согласия экспертов выше 9 баллов по всем рекомендациям. Уровень доказательности 1a/1b для семи из восьми рекомендаций. В *таблице* представлены общие принципы и конкретные рекомендации по немедикаментозному лечению ОА тазобедренного и коленного суставов.

СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА УМЕНЬШАЕТ БОЛЬ, ВОСПАЛЕНИЕ, УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ

Во Фрамингемском когортном проспективном кардиологическом исследовании с участием 5 209 взрослых, инициированном в 1948 г. и продолжающемся до настоящего времени (сейчас в нем участвует третье поколение жителей города), получены данные не только о влиянии диеты, физических упражнений и лекарственных

● **Таблица.** Общие принципы и конкретные рекомендации по немедикаментозному лечению остеоартрита тазобедренного и коленного суставов

● **Table.** Overarching principles and specific recommendations for non-pharmaceutical management of hip and knee osteoarthritis

Общие принципы (А-В) и рекомендации (1–8)	Уровень согласия, среднее значение (SD), медиана (диапазон)	Уровень доказательности	Сила рекомендации	Приоритетный порядок реализации
А. У людей с ОА тазобедренного или коленного сустава при первоначальной оценке следует использовать биопсихосоциальный подход, учитывающий физическое и психологическое состояние, повседневную деятельность, включая работу, социальные детерминанты и факторы окружающей среды	9,8 (0,5), 10 (8–10)	-	-	-
В. Лечение людей с ОА тазобедренного или коленного сустава должно основываться на совместном принятии решений с учетом потребностей, предпочтений и возможностей человека	9,8 (0,5), 10 (8–10)	-	-	-
1. Людям с ОА тазобедренного или коленного сустава должен быть предложен индивидуальный многокомпонентный план лечения, включающий рекомендуемые основные немедикаментозные подходы	9,8 (0,7), 10 (7–10)	1a	A	2
2. Людям с ОА тазобедренного или коленного сустава следует предлагать информацию, обучение и рекомендации по стратегиям самоконтроля (с учетом доступных способов доставки), и они должны быть включены и подкреплены при последующих клинических встречах	9,6 (0,7), 10 (7–10)	1a	A	1
3. Всем людям с ОА тазобедренного или коленного сустава должна быть предложена программа упражнений (например, силовых, аэробных, гибких или нейромоторных*) в адекватной дозировке с учетом их физических функций, предпочтений и доступных услуг	9,6 (0,8), 10 (7–10)	1a	A	3
4. Способ выполнения упражнений (например, индивидуальные или групповые занятия, под наблюдением или без присмотра, лицом к лицу или с использованием цифровых технологий, наземные или водные упражнения) следует выбирать в соответствии с местной доступностью и предпочтениями пациента. Упражнения должны быть включены в индивидуальный план физической активности	9,6 (0,6), 10 (8–10)	1a	A	4
5. Людям с ОА тазобедренного или коленного сустава следует предложить обучение о важности поддержания здорового веса. Людям с избыточным весом или ожирением следует предложить поддержку для достижения и поддержания снижения веса	9,2 (1,4), 10 (4–10)	1a	A	5
6. Для людей с ОА тазобедренного или коленного сустава рассмотрите средства для ходьбы, подходящую обувь, вспомогательные устройства и приспособления дома и на работе, чтобы уменьшить боль и повысить вовлеченность	9,3 (1,0), 10 (6–10)	1b	A	8
7. Людям с ОА тазобедренного или коленного сустава, имеющим или подверженным риску нетрудоспособности, следует своевременно предоставлять консультации по изменяемым факторам, связанным с работой, и при необходимости направлять за консультацией к специалисту	9,4 (1,0), 10 (6–10)	5	D	7
8. Рассмотрите возможность использования элементов методов изменения поведения, когда необходимы изменения образа жизни (например, физическая активность, снижение веса) для людей с ОА тазобедренного или коленного сустава	9,2 (0,8), 9 (8–10)	1b	A	6

* Нейромоторные упражнения включают различные двигательные навыки, включая равновесие, координацию, походку, ловкость, проприоцептивную тренировку и занятия, сочетающие нейромоторные упражнения, упражнения с отягощениями и гибкость (например, тай-чи, йога).

препаратов на течение сердечно-сосудистых заболеваний, но и многих других органов и систем, в т. ч. суставов. Установлено, что снижение веса на 5 кг снижает риск развития ОА коленного сустава на 50% [39].

R. Christensen опубликовал систематический обзор и с помощью метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) изучил изменение боли и функции коленного сустава при снижении веса у 454 пациентов с ОА и избыточным весом. Суммарные оценки боли и функциональных нарушений составили 0,20 (95% ДИ от 0 до 0,39) и 0,23 (от 0,04 до 0,42) при снижении веса на 6,1 кг (от 4,7 до 7,6 кг). Показатели функциональных нарушений значительно улучшились при снижении веса более чем на 5,1% или при скорости снижения веса на $> 0,24\%$ в неделю. Авторы отметили уменьшение боли после снижения веса: потеря веса $> 5\%$ должна быть достигнута в течение 20-недельного периода, т. е. на $0,25\%$ в неделю. Основным выводом метаанализа стало доказательство наличия связи между улучшением функциональной активности (самообслуживания) и снижением веса (улучшение функции суставов можно предсказать по снижению веса) [39].

В исследовании P. Richette [40] на примере пациентов, участвовавших в программе хирургии желудка, установлено, что значительная потеря ИМТ уменьшает боль, улучшает значения по всем субшкалам функционального показателя индекса ОА (WOMAC), снижает воспаление в суставах (оценка проводилась в динамике через 6 мес.). Операция привела к существенному снижению ИМТ (-20%), снизились уровни инсулина и резистентности к инсулину, боль в коленном суставе уменьшилась с $50 \pm 26,6$ до $24,5 \pm 21$ мм по визуально-аналоговой шкале ($p < 0,001$), снизились уровни IL-6 ($p < 0,0001$), высокочувствительного СРБ ($p < 0,0001$), фибриногена ($p = 0,04$). Снижение веса привело к значительному увеличению уровня N-концевого пропептида коллагена типа IIA ($+32\%$; $p = 0,002$) (биомаркер синтеза хряща) и значительному снижению (-36%) содержания белка хрящевого олигомерного матрикса (COMP) ($p < 0,001$) (биомаркер деградации хряща), что свидетельствует о положительном влиянии на хрящ. Изменения концентрации COMP коррелировали с изменениями уровня инсулина ($p = 0,02$) и инсулинорезистентности ($p = 0,05$).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СНИЖЕНИЮ ВЕСА И ДИЕТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ

По мнению большинства специалистов, снижение ИМТ на 10% в течение 12 нед. со скоростью потери веса на 0,5 и 1,5 кг/нед приводит к умеренному или значительному клиническому эффекту ОА, положительному влиянию на множество факторов [39, 41]. Группа специалистов считает, что клиническая эффективность будет достигнута только тогда, когда потеря веса добавляется к лечению физическими упражнениями [42]. Следует отметить, что при сравнении пациентов с ОА коленного сустава, ведущих здоровый образ жизни (контрольная группа), с группой, соблюдавшей диету, не установлено различий ни в плане снижения веса, ни в плане облегчения

боли, несмотря на значительное снижение боли (-16%) и потерю веса на 4,9% после 18 мес. лечения в группе, соблюдавшей диету [42]. Для пациентов с ожирением первостепенное значение имеет снижение ИМТ, включающее соблюдение здорового образа жизни и физические упражнения. Аналогичные результаты были получены в недавно опубликованном РКИ с участием 823 пациентов с ОА коленного сустава, целью которого было определение, привела ли адаптация диеты и физических упражнений к статистически значимому уменьшению боли по сравнению с группой контроля внимания через 18 мес. наблюдения [43]. В выводах, которые сформулировали авторы, говорится, что диета и физические упражнения по сравнению с контролем внимания привели к статистически значимой, но небольшой разнице в боли в колене в течение 18 мес. Величина разницы в боли между группами имеет неопределенное клиническое значение.

Некоторые диетические факторы (предположительно), а именно низкий уровень витаминов D, C и K в организме, способствуют развитию и прогрессированию ОА. Дефицит этих витаминов и микроэлементов сопровождается нарушением минерализации костной ткани, разрушением хряща [43–46]. Увеличение потребления длинноцепочечных омега-3 жирных кислот (добавки жирной рыбы/рыбьего жира) может облегчить боль и улучшить функцию суставов у пациентов с ОА. Снижение повышенного уровня холестерина в крови и увеличение потребления богатых источников витамина K могут принести пользу при ОА [45]. Что касается схем диетического вмешательства, используемых в РКИ, можно сделать вывод, что практические аспекты этого вмешательства у пациентов с ожирением и ОА не отличаются от общих рекомендаций [46].

При снижении веса диетологи рекомендуют воздерживаться от ограничения или запрета определенной пищи, например углеводов или жиров, перехода на белковую монодиету, отказа от целого ряда продуктов, поскольку это неэффективно при длительном наблюдении [47]. Необходим контроль баланса между энерготратами и энергопотреблением. Ритм питания предполагает равномерное распределение рациона в течение дня. Количество приемов пищи должно быть не менее 4–6 раз в день, при этом первый завтрак должен содержать 20% дневного рациона, второй завтрак – 5%, обед – 45%, полдник – 5%, ужин – 25%. Интервал между приемом пищи должен составлять не более 2,5–3 ч, а последний прием за 3–4 ч до сна. Необходимо больше двигаться (прогулки на воздухе, физические упражнения), нормализовать отдых и полноценный сон продолжительностью не менее 7–9 ч. Пить столько, сколько хочется, отдавать предпочтение воде. Желательно полностью исключить алкоголь. Ограничить потребление соли до 5г/сут (1 чайная ложка без горки), поскольку соль задерживает воду, способствует повышению давления. Блюда досаливать после приготовления. Лучше использовать йодированную соль для поддержания нормальной функции щитовидной железы. Не ставить солонку на стол.

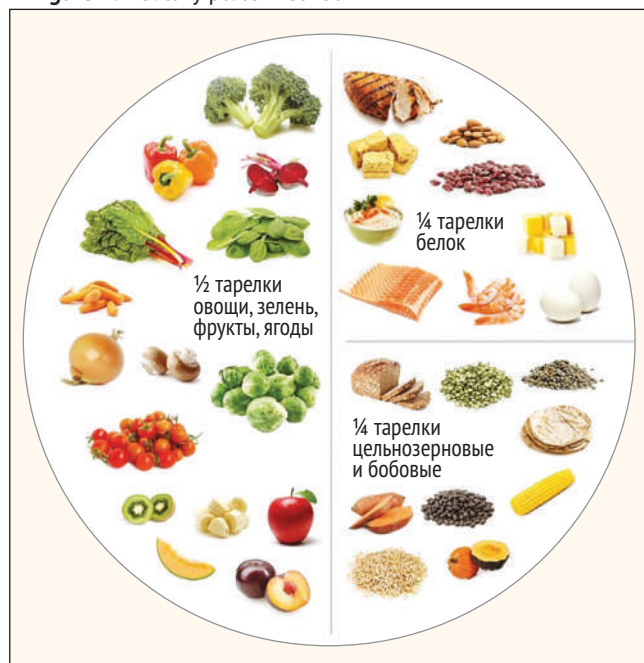
Без вреда для здоровья разрешено 2 чашки кофе в день и столько же чая, необходимо ориентироваться

на ощущения (сердцебиение, тревога, возбуждение и пр.). В день рекомендуется съедать 100 г хлеба из обдирной (цельнозерновой) муки. Молочные продукты – отличный источник кальция, белка, фосфора, калия, витамина Д, снижают аппетит, способствуют улучшению состояния костной и мышечной ткани. При приготовлении каш использовать крупы, которые варятся не менее 15 мин. В овсяных кашах быстрого приготовления мало пользы. Заправлять салаты с учетом того, что в 100 г майонеза содержится 620 ккал, а в оливковом масле – 900 ккал. Можно заменить нежирной сметаной, соком лимона, апельсина, соусами. Употреблять не менее 5 порций (500 г) овощей и фруктов в день как в сыром, так и в виде приготовленных блюд (1 порция столько, сколько помещается в двух ладошках). Стараться при приготовлении всех блюд использовать метод тушения, гриль, варки, запекания, на пару. Что касается соков, смузи и т. п. – лучше съесть несколько фруктов, чем выпить много сока. Следует воздержаться от таких перекусов, как фитнес-батончик (содержит до 5 ложек сахара),

- Рисунок 1. Размер порции готового блюда
- Figure 1. Ready meal portion size



- Рисунок 2. Метод здоровой тарелки
- Figure 2. Healthy plate method



питьевой йогурт с начинками (в 300 мл до 7–10 ложек сахара). При использовании мюсли надо читать состав (калории, жиры, сахар). Не заниматься самообманом в отношении шоколада с сахарозаменителями, в них калорий немалого меньше.

Необходимо контролировать количество (объем) готовых порций. Для этого можно использовать «метод ладони» (рис. 1) тогда, когда 1 порция белка должна быть равна ладони, 1 порция овощей – размеру кулака, 1 порция углеводов – пригоршни, 1 порция жиров – одному большому пальцу⁴.

Или «метод здоровой тарелки» (рис. 2), разработанный гарвардскими учеными в 2011 г. Метод позволяет без труда ежедневно формировать правильный рацион для себя и семьи. Каждый прием пищи может содержать 1/4 часть тарелки углеводов, 1/4 – белка, 2/4 – овощи-фрукты. Белковая пища должна быть представлена нежирными сортами мяса, птицы и рыбы, морепродуктами, яйцами, бобовыми, семенами, орехами, соевыми продуктами. Следует максимально ограничить промышленно переработанное мясо (сосиски, сардельки, колбасы, бекон, котлеты, фарш). Рыбу следует употреблять 2–3 раза в неделю, орехи можно добавлять к пище (30 г) 2–3 раза в неделю⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА является самой распространенной формой артрита и наиболее быстрорастущей причиной инвалидности во всем мире. Большое количество факторов вносят негативный вклад в возникновение заболевания, которое включает нарушение ремоделирования субхондральной кости, синовиальное воспаление и потерю суставного хряща. Воспалительные цитокины, особенно IL-1β и TNF-α, управляют катаболическими путями и способствуют прогрессированию ОА. В качестве одного из модифицируемых факторов риска развития ОА рассматривается ожирение не только в связи с механической нагрузкой и разрушением хряща, но и из-за связанного с ним воспаления.

Ожирение – другое хроническое заболевание, частота которого также неуклонно увеличивается, приобретая форму пандемии. Ожирение ассоциируется с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни и рассматривается как одно из пяти основных глобальных факторов риска смертности. Высказано предположение, что ожирение может вызывать нарушение регуляции иммунных реакций, в т. ч. в системе врожденного иммунитета, способствовать иницированию и прогрессированию ОА, связанного с ожирением.

Лечение ОА в основном направлено на устранение симптомов или полную замену сустава, если его функция серьезно нарушена. Стоит отметить, что использование хондропротекторов является на сегодняшний день первой линией терапии для лечения пациентов с ОА.

⁴ Малыгина М. Метод ладони: как контролировать вес, не считая калории. Psychologies. Режим доступа: <https://www.psychologies.ru/wellbeing/metod-ladoni-kak-kontrolirovat-ves-ne-schitaya-kalorii/?ysclid=lubjxgz6q0659583122>.

⁵ Как работает «принцип тарелки» для здорового питания. Режим доступа: <https://pirogovclinic.ru/blog/kak-rabotaet-printsip-pishevoy-taretki>.

При этом эксперты отмечают, что рецептурная форма ГС (ДОНА®) и ХС имеют преимущественную рекомендацию перед комбинированными препаратами, эффективность которых может быть снижена за счет снижения биодоступности глюкозамина сульфата хондроитином сульфатом на 50–75% [35, 48].

Нефармакологические методы, которые обновлены и изложены в рекомендациях EULAR (2024 г.), предполагают создание индивидуального многокомпонентного плана ведения пациентов; информацию, образование и самоуправление; физические упражнения с адекватным подбором дозировки и прогрессии; способ выполнения упражнений; поддержание здорового веса и снижение веса; обувь, средства для ходьбы и вспомогательные устройства; советы, связанные с работой; методы изменения поведения для улучшения образа жизни.

Достигнуты успехи и получены убедительные доказательства того, что при эффективном лечении ожирения у пациентов с сопутствующим ОА боль и функциональный статус значительно улучшаются при краткосрочных наблюдениях. Ведение здорового образа жизни (снижение веса в сочетании с физическими упражнениями), контроль баланса энергозатрат и энергопотребления, объема порций, соотношения белков, жиров и углеводов в суточном рационе, нормализация ночного сна позволяют в дальнейшем обеспечить долгосрочную эффективность снижения веса, улучшение течения ОА, но это еще предстоит доказать. Практические аспекты диетического вмешательства у пациентов с ожирением и ОА не отличаются от общих рекомендаций.

Поступила / Received 19.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024

Принята в печать / Accepted 25.03.2024

Список литературы / References

- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013;105(1):185–199. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds038>.
- Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol.* 1988;128(1):179–189. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114939>.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083–1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4).
- Yuen MMA. Health Complications of Obesity: 224 Obesity-Associated Comorbidities from a Mechanistic Perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 2023;52(2):363–380. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2023.03.006>.
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113(6):898–918. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016>.
- Morandi A, Maffei C. Urogenital complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(2):209–218. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.002>.
- Ehman C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, Jacobs EJ, Schymura MJ, Noone AM et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer.* 2012;118(9):2338–2366. <https://doi.org/10.1002/cncr.27514>.
- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384(9945):755–765. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60892-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60892-8).
- Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, Im H-J. Osteoarthritis: Toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017;5:16044. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>.
- Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(1):5–15. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>.
- Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(4):507–515. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.019>.
- Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2012;79(3):291–297. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.015>.
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:132. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-132>.
- Kluzek S, Newton JL, Arden NK. Is osteoarthritis a metabolic disorder? *Br Med Bull.* 2015;115(1):111–121. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv028>.
- Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Arch Med Res.* 2008;39(8):715–728. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.09.005>.
- Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022;13:907750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>.
- Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373–384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.
- de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(2):G440–G448. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00098.2010>.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>.
- Sun AR, Friis T, Sekar S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Is Synovial Macrophage Activation the Inflammatory Link Between Obesity and Osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(9):57. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0605-9>.
- Sica A, Mantovani A. Macrophage Plasticity and Polarization: In Vivo Veritas. *J Clin Invest.* 2012;122(3):787–795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643>.
- Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, Doyle L, Phipson B, Smyth GK et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes.* 2010;59(7):1648–1656. <https://doi.org/10.2337/db09-0287>.
- Kratz M, Coats BR, Hisert KB, Hagman D, Mutskevich V, Peris E et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab.* 2014;20(4):614–625. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.010>.
- Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology.* 2018;155(4):407–417. <https://doi.org/10.1111/imm.13002>.
- Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L et al. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007;447(7148):1116–1120. <https://doi.org/10.1038/nature05894>.
- Wood MJ, Leckenby A, Reynolds G, Spiering R, Pratt AG, Rankin KS et al. Macrophage proliferation distinguishes 2 subgroups of knee osteoarthritis patients. *JCI Insight.* 2019;4(2):e125325. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125325>.
- Kraus VB, McDaniel G, Huebner JL, Stabler TV, Pieper CF, Shipes SW et al. Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(9):1613–1621. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.010>.
- Hsueh M-F, Zhang X, Wellman SS, Bolognesi MP, Kraus VB. Synergistic Roles of Macrophages and Neutrophils in Osteoarthritis Progression. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):89–99. <https://doi.org/10.1002/art.41486>.
- Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med.* 2010;14(11):2592–2603. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x>.

34. Kalaitzoglou E, Lopes EBP, Fu Y, Herron JC, Flaming JM, Donovan EL et al. TLR4 Promotes and DAP12 Limits Obesity-Induced Osteoarthritis in Aged Female Mice. *JBM R Plus*. 2018;3(4):e10079. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10079>.
35. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM 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>.
36. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ, Бугрова ОВ, Дыдыкина ИС, Дубиков АИ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641–653. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2317>. Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GS, Bugrova OV, Dydykina IS, Dubikov AI et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to Russian clinical practice: A consensus statement of leading Russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641–653. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2317>.
37. Тихилов РМ, Корнилов НН, Куляба ТА, Петухов АИ, Сараев АВ, Божкова СВ и др. *Гонартроз: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1.
38. Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S, Beckwee D, Boyadzhieva V, Conaghan PG et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;ard-2023-225041. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225041>.
39. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):433–439. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065904>.
40. Richette P, Poitou C, Garnerio P, Vicaut E, Bouillot J-L, Lacorte J-M et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):139–144. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.134015>.
41. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234459>.
42. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1501–1510. <https://doi.org/10.1002/art.20256>.
43. Messier SP, Beavers DP, Queen K, Mihalko SL, Miller GD, Losina E et al. Effect of Diet and Exercise on Knee Pain in Patients With Osteoarthritis and Overweight or Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(22):2242–2251. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.21893>.
44. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):129–136. <https://doi.org/10.1002/art.22292>.
45. Thomas S, Browne H, Mobasher A, Rayman MP. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(Suppl. 4):iv61–iv74. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key011>.
46. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL et al. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(2):155–162. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.164487>.
47. Bliddal H, Christensen R. The management of osteoarthritis in the obese patient: practical considerations and guidelines for therapy. *Obes Rev*. 2006;7:323–331. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00252.x>.
48. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):297–302. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.10.013>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.С. Дыдыкина

Концепция и дизайн исследования – И.С. Дыдыкина

Написание текста – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко

Сбор и обработка материала – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко

Обзор литературы – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко

Анализ материала – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко

Редактирование – И.С. Дыдыкина

Утверждение окончательного варианта статьи – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina S. Dydykina

Study concept and design – Irina S. Dydykina

Text development – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Alexey A. Kovalenko

Collection and processing of material – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Alexey A. Kovalenko

Literature review – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Alexey A. Kovalenko

Material analysis – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Alexey A. Kovalenko

Editing – Irina S. Dydykina

Approval of the final version of the article – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Alexey A. Kovalenko

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич, к.м.н., главный врач Университетской клинической больницы №5, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; alexey-kovalenko@yandex.ru

Information about the authors:

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, University Clinical Hospital No 5, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alexey-kovalenko@yandex.ru

Эффективное воздействие на симптомы стресса и тревоги у пациентов с хроническими заболеваниями

В.Н. Шишкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

² Российский университет медицины; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Перенесенный острый или хронический стресс, а также состояние повышенной тревожности представляют собой факторы риска развития и прогрессирования множества распространенных хронических заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистых, эндокринологических, пульмонологических, онкологических и т. д. Особенностью данных состояний в сочетании с хроническими заболеваниями является их значимое влияние на мотивационный аспект приверженности терапии, в т. ч. немедикаментозным методам и здоровому образу жизни, что может многократно увеличивать риски осложненного течения хронического соматического заболевания. Актуальность выявления и коррекции тревожных и стрессовых расстройств в практике врачей амбулаторного звена обусловлена, с одной стороны, высокой частотой встречаемости данных состояний у пациентов с хроническими патологиями, ухудшением качества жизни и увеличением неблагоприятных исходов, а с другой – недостаточным уровнем осведомленности о возможностях их безопасной и эффективной коррекции. Терапевтические методы воздействия на состояния повышенной тревожности, в т. ч. в условиях хронического стресса, включают как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, однако их эффективность, доступность и безопасность часто неравнозначны. В настоящей обзорной статье представлены наиболее частые варианты сочетания тревожных расстройств и хронических соматических заболеваний в амбулаторной практике. Рассмотрен вариант безопасной и эффективной борьбы с симптомами стресса и повышенной тревожности современными препаратами на основе растительных компонентов, оказывающими противотревожный, успокоительный и спазмолитический эффекты, которые могут быть рассмотрены как альтернатива применения традиционных анксиолитиков.

Ключевые слова: острый стресс, хронический стресс, тревога, тревожность, тревожные расстройства, хронические заболевания, этилбромизовалерианат, масло листьев мяты перечной, экстракт травы пустырника, экстракт листьев Melissa лекарственной, растительные препараты

Для цитирования: Шишкова В.Н. Эффективное воздействие на симптомы стресса и тревоги у пациентов с хроническими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2024;18(3):178–184. <https://doi.org/10.21518/ms2024-100>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effective treatment of stress and anxiety symptoms in patients with chronic diseases

Veronika N. Shishkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

² Russian University of Medicine; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Acute or chronic stress, as well as high anxiety condition constitute risk factors leading to the development and progression of many common chronic diseases, including cardiovascular, endocrinological, pulmonary, oncological diseases, etc. A particular feature of these conditions co-occurring with chronic diseases is their significant impact on the motivational aspect of medication compliance, including non-pharmaceutical treatments and a healthy lifestyle, which can increase manyfold the risk for complicated course of chronic somatic disease. On the one hand, the urgent need to identify and manage anxiety and stress disorders in the outpatient practice is caused by high incidence rates of these disorders in patients with chronic pathologies, deteriorated quality of life and increased adverse outcomes, and on the other hand, by inadequate awareness of the options available for safe and efficient correction of these disorders. Therapeutic approaches to the management of high anxiety conditions, in particular those under chronic stress, include both pharmaceutical and non-pharmaceutical treatments, but their efficiency, availability and safety are often not interchangeable. This review article presents the most common variants of anxiety disorders combined with chronic somatic diseases in outpatient practice. A safe and effective option to combat symptoms of stress and high anxiety using modern herbal medicines with anti-anxiety, sedative and antispasmodic effects that can be regarded as alternatives to conventional anxiolytics is considered.

Keywords: acute stress, chronic stress, anxiety, anxiety disorders, chronic diseases, ethylbromisovalerianate, peppermint leaf oil, motherwort herb extract, lemon balm leaf extract, herbal preparations

For citation: Shishkova VN. Effective treatment of stress and anxiety symptoms in patients with chronic diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(3):178–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-100>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современной концепции о факторах риска развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии, значимая роль в их структуре отводится психосоциальным факторам, в число которых входят тревога, острый и хронический стресс, раздражение [1, 2]. Патолофизиологические механизмы, запускаемые психосоциальными факторами, и сопряженные с ними изменения различных показателей жизнедеятельности отражены в *табл. 1*.

СТРЕСС И ЕГО ТРИГГЕРЫ

Произошедшие изменения за последние десятилетия в мире, несомненно, коснувшиеся образа и стиля жизни современных людей, представляют собой все, в т. ч. и негативные, последствия глобализации, цифровизации и информатизации. Эти изменения постепенно привели к резкому повышению ежедневной эмоциональной нагрузки, последовательной модификации образа мыслей и поведения современного человека (*рис.*). Возникшие и укрепившиеся нарушения в нормальном цикле «сон – бодрствование», несоблюдение ежедневного распределения времени на работу и отдых, многозадачность

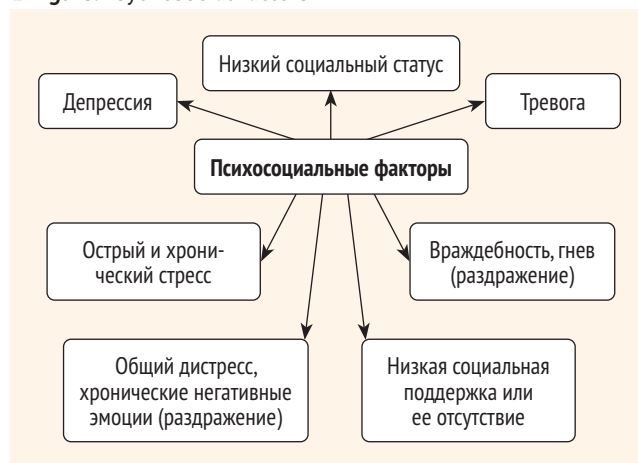
● **Таблица 1.** Основные биологические механизмы, связанные с психосоциальными факторами риска (адаптировано из [5])

● **Table 1.** Main biological mechanisms related to psychosocial risk factors (adapted from [5])

Патофизиологические механизмы	Отклонения в лабораторных и инструментальных показателях
Дисфункция вегетативной нервной системы	Повышенный уровень катехоламинов в плазме/моче Сниженная активность блуждающего нерва Снижение вариабельности сердечного ритма Повышенная частота сердечных сокращений в состоянии покоя Снижение скорости восстановления сердечного ритма
Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	Сглаженный суточный профиль уровня кортизола Измененная реакция кортизола на пробуждение Гипер-/гипокортицизм
Эндотелиальная дисфункция	Снижение поток-опосредованной дилатации (при измерении в плечевой артерии)
Провоспалительное состояние	Повышенный уровень С-реактивного белка Повышенные уровни интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α
Протромботическое состояние	Повышенный уровень фибриногена, факторов свертывания крови, D-димера, фибрина Повышенная активность тромбоцитов

● **Рисунок.** Психосоциальные факторы

● **Figure.** Psychosocial factors



и мультифункциональность современного трудового процесса, а также ощущаемый почти физически дефицит времени и обострившиеся в связи с этим проблемы межличностных взаимоотношений в сочетании с возрастающим чувством личного одиночества являются частыми триггерами, с которых начинается развитие острого или хронического стресса [2, 3]. Таким образом, в течение своей жизни современный человек вынужден постоянно сталкиваться со сложными ситуациями, требующими значимых усилий и сопровождающимися эмоциональным перенапряжением, однако, несмотря на все предпринятые действия, не всегда удается достичь желаемого результата. Приспосабливаясь и адаптируясь к постоянно меняющимся условиям и обстоятельствам жизни, человек испытывает множество негативных последствий, некоторые из которых могут иметь яркие клинические проявления непосредственно в момент событий, но большинство оказывают отсроченное влияние на состояние здоровья и исподволь подтачивают силы человеческого организма, приводя к клинической манифестации хронических заболеваний.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ НЕГАТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СТРЕССА НА ЗДОРОВЬЕ

Следует подчеркнуть, что неблагоприятное воздействие стресса на здоровье современного человека реализуется как через эндогенные патофизиологические механизмы (*табл. 1*), так и через поведенческие нарушения, которые могут обернуться дополнительными проблемами и дать старт новым хроническим заболеваниям [4–6].

Классическим вариантом такого поведенческого осложнения стресса является формирование избыточной массы тела и ожирения вследствие развития расстройств,

связанных с приемом пищи. Наиболее часто началу формирования нарушений пищевого поведения предшествует серьезная стрессовая ситуация, сопровождающаяся также развитием тревожного расстройства [7]. Далее к клинической картине присоединяется гиперфагическая реакция (переедание), которая становится своеобразной компенсаторной стратегией для уменьшения психоэмоционального напряжения и является упрощенной поведенческой реакцией, дающей кратковременное и лишь мнимое ощущение спокойствия. Таким образом, происходит запуск и закрепление стереотипного компенсирующего реагирования перееданием на стрессовые ситуации или состояние повышенной тревожности [8]. Следует подчеркнуть, что подобные стереотипные эпизоды переедания дают лишь кратковременное облегчение, поэтому часто повторяются. Необходимо отметить, что большинство пациентов с ожирением не осознают у себя наличия каких-либо расстройств, объясняя избыточность своего рациона питания особым пристрастием к вкусным блюдам или продуктам. Впоследствии у таких пациентов постепенно начинают возникать затруднения с самостоятельным прекращением приема пищи, теряется контроль над объемом съедаемого, исчезает или запаздывает чувство насыщения, тем самым еще больше способствуя постоянному перееданию [7].

В дальнейшем при сохранении психотравмирующих обстоятельств, приводящих к набору лишнего веса, у пациента начинают развиваться вторичные аффективные тревожные расстройства, связанные уже с негативным восприятием своего внешнего вида и переживаниями по поводу своей беспомощности в контроле над перееданием [8]. Следует подчеркнуть, что сочетание расстройств приема пищи с депрессивными или тревожными нарушениями может развиваться задолго до формирования клинически выраженного ожирения [9–12]. Была показана взаимосвязь между тяжестью течения аффективных расстройств, выраженностью нарушений пищевого поведения и прогрессированием ожирения [9, 13]. В исследованиях также было продемонстрировано, что расстройства пищевого поведения могут дополнительно увеличивать риск попытки суицида у пациентов с ожирением [14].

Однако психоэмоциональное напряжение, тревога или стресс могут способствовать развитию первичного ожирения не только за счет гиперфагических реакций и нерационального питания, но также за счет увеличения риска злоупотребления алкогольсодержащими напитками и усиления эффектов гиподинамии, что отражается на состоянии здоровья в будущем. Такие неблагоприятные поведенческие реакции могут приводить к быстрому развитию и прогрессированию наиболее распространенных хронических заболеваний – сердечно-сосудистых и сахарного диабета [15].

Таким образом, тесная связь повышенной тревожности и психоэмоционального напряжения, приводящая к формированию нарушений пищевого поведения и способствующая увеличению веса, а в дальнейшем закрепляющая реакцию переедания на стресс демонстрирует важность выявления и коррекции тревожных и стрессовых проявлений у пациентов на более ранних стадиях [16].

СТРЕСС И ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Следует отметить, что в настоящее время отмечается увеличение распространенности нарушений психического здоровья у населения большинства стран мира, при этом наиболее частыми являются тревожные расстройства и депрессия, являющиеся в т. ч. последствиями перенесенных острых и хронических стрессовых состояний [17].

Высокая распространенность депрессии и тревожных расстройств наиболее часто регистрируется среди пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией, хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, хронической болезнью почек и онкологическими заболеваниями [18–24]. Было показано, что в нашей стране распространенность тревожных расстройств среди населения в целом составляет около 18%, однако среди пациентов с хроническими заболеваниями частота встречаемости в несколько раз выше и достигает 50% [25, 26]. Следует отметить, что соматические заболевания и аффективные расстройства могут развиваться независимо друг от друга или быть взаимосвязанными на разных этапах своего формирования и прогрессирования. Важные психологические аспекты такой коморбидности заключаются в том, что пациенты неохотно признают наличие аффективных расстройств или даже не осознают их наличие ввиду маскирования физических симптомов тревоги проявлениями имеющихся соматических заболеваний [2].

Наиболее хорошо изучена взаимосвязь тревожных расстройств и стресса с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Было показано, что тревожные расстройства связаны с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, повторной госпитализацией и смертью независимо от традиционных факторов риска [27, 28]. Также перенесенный острый или хронический стресс связан почти с 2–3-кратным увеличением риска ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и инсульта [29–31].

Согласно результатам современных исследований, стресс также повышает риск развития сахарного диабета, хронических болезней органов дыхания и онкологических заболеваний в среднем в 1,5–2,5 раза [19, 20, 32–38].

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

В настоящее время для врачей-интернистов доступны опубликованные алгоритмы ведения амбулаторных пациентов с хроническими заболеваниями и симптомами тревожного расстройства [39]. Учитывая загруженность амбулаторных врачей, предложен краткий скрининг тревожных расстройств, который не занимает много времени. При выявлении у пациентов следующих симптомов: необоснованного чувства тревоги, страха смерти или неминуемой катастрофы, жалоб на затруднение дыхания, головокружение и потливость при сильном волнении, а также появление «кома в горле» и различных жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта врач проводит скрининг по выявлению и оценке степени выраженности тревожных расстройств. Для определения степени

● **Таблица 2.** Опросник ГТР-7
 ● **Table 2.** Questionnaire GAD-7

Как часто вы замечали за собой в течение последних двух недель следующее?	Не беспокоили	Несколько дней	Более половины дней	Практически каждый день
Нервозность или тревожность, чувство, что вы «на пределе»	0	1	2	3
Неспособность остановить или контролировать беспокойство	0	1	2	3
Слишком сильное беспокойство о разных вещах	0	1	2	3
Вы не можете расслабиться	0	1	2	3
Суетливость, вам трудно оставаться на месте	0	1	2	3
Вы легко раздражаетесь	0	1	2	3
Опасение того, что может случиться что-то ужасное	0	1	2	3
Общее количество баллов		+ ____	+ ____	+ ____

Сумма баллов	Уровень тревожности
0–4	минимальный
5–9	умеренный
10–14	средний
15–21	высокий

выраженности тревоги можно применять опросник генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7) (табл. 2), разработанный для применения в практике врача амбулаторного звена [38].

Пациентам со средним и более высоким уровнем тревоги, т. е. набравшим более 10 баллов по опроснику, необходима дальнейшая диагностика в рамках психиатрического консультирования для верификации диагноза. Пациентам с уровнем тревоги до умеренного (набравшим менее 10 баллов по опроснику) возможно сразу назначение противотревожной терапии и обсуждение профилактических стратегий.

Традиционно методы коррекции и профилактики тревожных состояний и стресса подразделяются на медикаментозные и немедикаментозные. В качестве основной профилактической рекомендации можно предложить участие в тренингах по получению навыков в области управления стрессом. Обучение навыкам стрессоустойчивости позволит справляться с различными стрессовыми ситуациями, содействовать поддержанию здорового образа жизни, повышать приверженность терапии хронических соматических заболеваний и улучшать качество жизни [25]. В отношении немедикаментозной коррекции было показано, что контролируемая физическая активность, применение техник релаксации, когнитивно-поведенческая терапия, а также групповое и индивидуальное психотерапевтическое вмешательство способствуют снижению выраженности эмоционального напряжения, тревожных и депрессивных симптомов, улучшению общего самочувствия, эмоционального фона и результатов лечения хронических соматических заболеваний [40–43].

Медикаментозная терапия тревожных и постстрессорных нарушений, согласно современным клиническим

руководствам, включает применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также бензодиазепиновых анксиолитиков. Следует отметить, что данная терапия не всегда безопасна и имеет свои ограничения, особенно у пациентов с различными хроническими заболеваниями и пожилых больных [44]. Не рекомендуется назначать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина пациентам с гипертонической болезнью. Применение любых антидепрессантов при наличии хронической сердечной недостаточности связано с повышенным риском как сердечной, так и общей смертности, поэтому пациентов с заболеваниями сердца и тяжелыми психоэмоциональными расстройствами необходимо курировать совместно с психиатрами, обсуждая возможность безопасного лечения [44–47]. Следует обращать внимание и на аспект межлекарственных взаимодействий, т. к. совместное применение антидепрессантов и базовой терапии у пациентов с любыми хроническими соматическими заболеваниями сопряжено с повышенным риском нежелательных реакций.

Следующая группа противотревожных препаратов, применяемых в практике, – бензодиазепиновые анксиолитики. Необходимо отметить, что нецелесообразно их применение у пациентов с зависимостью или риском формирования зависимости от психоактивных веществ. Также не рекомендуется их назначение пожилым пациентам в связи с повышением риска нарушений координации и падений, сопровождающихся травмами и переломами. Показано, что бензодиазепиновые анксиолитики могут вызвать зависимость и «синдром отмены» при резком прекращении терапии, который проявляется ухудшением состояния и усилением тревоги. Также их применение ограничивается значимыми побочными эффектами: выраженной седацией, дневной сонливостью, головокружением, нарушением координации, снижением концентрации внимания и памяти, нарушением психомоторных функций [44]. Таким образом, для пациентов с хроническим соматическим заболеванием, особенно в пожилом возрасте, назначение препаратов данной группы может

повлечь за собой не только ухудшение качества жизни, но и представлять угрозу для состояния здоровья ввиду наличия множества нежелательных реакций.

В настоящее время в широкой доступности появились эффективные и безопасные фитопрепараты, которые с успехом могут применяться в качестве симптоматической терапии основных проявлений стресса и тревоги у большинства амбулаторных пациентов [48]. Это препараты Корвалол Фито и Корвалол Фитокомфорт, разработанные и произведенные отечественной компанией «Фармстандарт».

Препарат Корвалол Фито содержит в своем составе этилбромизовалерианат, экстракт травы пустырника и масло листьев мяты перечной; выпускается в двух лекарственных формах – таблетках и каплях для приема внутрь. Необходимо подчеркнуть, что активные компоненты препарата Корвалол Фито обладают фармакодинамическим синергизмом в отношении основных терапевтических эффектов.

Этилбромизовалерианат представляет собой этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты, при этом оказывает эффекты, схожие с препаратами валерианы: седативный, спазмолитический, обусловленный раздражением рецепторов полости рта и носоглотки, снижением рефлекторной возбудимости и усилением торможения в отделах центральной нервной системы, а также снижением активности сосудодвигательных центров и прямым действием на гладкомышечные клетки. Масло листьев мяты перечной также оказывает рефлекторное спазмолитическое и вазодилатирующее действие, а экстракт травы пустырника обладает седативным, умеренным гипотензивным и кардиотоническим действиями [48, 49].

Таким образом, гармоничное сочетание этилбромизовалерианата с растительными компонентами дает возможность усилить положительные эффекты комбинации за счет функционального синергизма, создавая гармоничную композицию быстрого реагирования для купирования эмоциональных проявлений стресса и тревоги.

Показаниями для назначения препарата Корвалол Фито являются функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы, неврозоподобные состояния, сопровождающиеся повышенной раздражительностью и возбудимостью, а также нарушения засыпания и состояния возбуждения с выраженными вегетативными проявлениями, в т. ч. и спазмы кишечника. Назначается Корвалол Фито по 1 таблетке 2 раза в день или по 30 капель для приема внутрь 3 раза в день до еды, при этом таблетки следует запивать водой, а капли предварительно необходимо растворить в 30–40 мл воды. Рекомендованный курс лечения составляет 28 дней (4 нед.), продолжительность может

быть увеличена при необходимости. В целом Корвалол Фито представляет собой эффективное симптоматическое средство при функциональных расстройствах с ярким акцентом на коррекцию таких проявлений невроза и повышенной возбудимости, как раздражительность, эмоциональную лабильность, эксплозивность.

Иной клинический акцент у препарата Корвалол Фитокомфорт, в состав которого, помимо экстракта травы пустырника и масла листьев мяты перечной, входит другой растительный компонент – экстракт листьев мелиссы лекарственной, оказывающий свое действие за счет снижения повышенной возбудимости центральной нервной системы и обладающий анксиолитическим профилем. Такое важное дополнение к спазмолитическому, кардиотоническому и седативному эффектам композиции препарата Корвалол Фитокомфорт обогащает спектр его терапевтических возможностей выраженным противотревожным действием. Выпускается препарат Корвалол Фитокомфорт в форме таблеток. Назначается Корвалол Фитокомфорт по 1 таблетке 2 раза в день до еды, рекомендованный курс лечения составляет также 28 дней (4 нед.), который при необходимости можно продолжить.

Препараты Корвалол Фито и Корвалол Фитокомфорт не содержат в своем составе фенобарбитал, длительное применение которого может формировать привыкание.

Следует отметить, что на сегодняшний день имеются данные о клинической эффективности седативных комбинированных фитопрепаратов, их хорошей переносимости и безопасности у пациентов с различными хроническими соматическими, в т. ч. сердечно-сосудистыми заболеваниями [48–53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в арсенале врача появились комбинированные растительные препараты – Корвалол Фито и Корвалол Фитокомфорт, не содержащие в составе фенобарбитал, которые можно назначать пациентам с сопутствующими хроническими заболеваниями для купирования симптомов тревожности и раздражительности. Низкий риск нежелательных явлений и реакций межлекарственного взаимодействия обеспечивают растительным седативным препаратам линейки Корвалол благоприятный профиль безопасности. Корвалол Фито и Корвалол Фитокомфорт являются хорошей альтернативой традиционным анксиолитикам при выборе первого шага для купирования состояний, связанных со стрессом, и тревожности у коморбидных пациентов. 

Поступила / Received 16.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2024

Принята в печать / Accepted 12.03.2024

Список литературы / References

1. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, Avdeev SM, Agaltsov MV,

Alexandrova LM et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.

2. Драпкина ОМ, Шишкова ВН, Котова МБ. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной

- практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
- Drapkina OM, Shishkova VM, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
3. Котова МБ, Розанов ВБ, Александров АА, Драпкина ОМ. Ассоциация психосоциального стресса с социально-психологической средой, образом жизни и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин среднего возраста, проживающих в г. Москве. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4335. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4335>.
Kotova MB, Rozanov VB, Alexandrov AA, Drapkina OM. Association of psychosocial stress with the social environment, lifestyle and risk factors for cardiovascular diseases in middle-aged male Muscovites. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4335. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4335>.
 4. Ronaldson A, Arias de la Torre J, Prina M, Armstrong D, Das-Munshi J, Hatch S, Stewart R, Hotopf M, Dregan A. Associations between physical multimorbidity patterns and common mental health disorders in middle-aged adults: A prospective analysis using data from the UK Biobank. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;8:100149. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100149>.
 5. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1175–1196. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>.
 6. Шишкова ВН. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушер-гинеколога*. 2013;13(2):42–47. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329?ysclid=ltpu96bnmw652162835>.
Shishkova VN. Aging problems and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):42–47. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329?ysclid=ltpu96bnmw652162835>.
 7. Шишкова ВН. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):19–30. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30>.
Shishkova VN. Obesity as a reflection of psycho-emotional disorders: focus on pharmacotherapy. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2022;10(1):19–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30>.
 8. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Ершова ЕВ и др. Ожирение. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95436>.
Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV et al. Obesity. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95436>.
 9. Вознесенская ТТ. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Фарматека*. 2009;(12):91–94. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/r/archive/article/7570>.
Voznesenskaya TG. Eating behavior disorders in obesity and their correction. *Farmateka*. 2009;(12):91–94. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/r/archive/article/7570>.
 10. Schag K, Schönleber J, Teufel M, Zipfel S, Giel KE. Food-related impulsivity in obesity and binge eating disorder – a systematic review. *Obes Rev*. 2013;14(6):477–495. <https://doi.org/10.1111/obr.12017>.
 11. Kessler RM, Hutson PH, Herman BK, Potenza MN. The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;63:223–238. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.013>.
 12. Welch E, Jangmo A, Thornton LM, Norring C, von Hausswolf-Juhlin Y, Herman BK et al. Treatment-seeking patients with binge-eating disorder in the Swedish national registers: clinical course and psychiatric comorbidity. *BMC Psychiatry*. 2016;16:163. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0840-7>.
 13. Mason TB, Lewis RJ. Profiles of binge eating: the interaction of depressive symptoms, eating styles, and body mass index. *Eat Disord*. 2014;22(5):450–460. <https://doi.org/10.1080/10640266.2014.931766>.
 14. Pisetsky EM, Thornton LM, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik CM. Suicide attempts in women with eating disorders. *J Abnorm Psychol*. 2013;122(4):1042–1056. <https://doi.org/10.1037/a0034902>.
 15. Шишкова ВН. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипoadипонектинемии. Вопросы коррекции. *Системные гипертензии*. 2014;11(2):48–53. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/351>.
Shishkova VN. The mechanisms of development of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypoadiponectinemia. Treatment and management. *Systemic Hypertension*. 2014;11(2):48–53. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/351>.
 16. Малкина-Пых ИГ. *Терапия пищевого поведения*. М.: Эксмо; 2007. 1040 с.
 17. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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).
 18. Osborne MT, Shin LM, Mehta NN, Pitman RK, Fayad ZA, Tawakol A. Disentangling the Links Between Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):e010931. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010931>.
 19. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. *Diabetologia*. 2016;59(4):728–735. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3846-7>.
 20. Harris ML, Oldmeadow C, Hure A, Luu J, Loxton D, Attia J. Stress increases the risk of type 2 diabetes onset in women: A 12-year longitudinal study using causal modelling. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0172126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172126>.
 21. Xiao T, Qiu H, Chen Y, Zhou X, Wu K, Ruan X et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms and their associated factors in mild COPD patients from community settings, Shanghai, China: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):89. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1671-5>.
 22. Шишкова ВН, Устарбекова ДБ, Шишков ВА, Имамгаязова КЭ, Капустина ЛА. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*. 2022;(1):44–49. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>.
Shishkova VN, Ustarbekova DB, Shishkov VA, Imamgayazova KE, Kapustina LA. Psycho-emotional disorders in chronic heart failure patients. *Therapy*. 2022;(1):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>.
 23. Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014;23(2):121–130. <https://doi.org/10.1002/pon.3409>.
 24. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C, Dougall N. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2015;15:233. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0456-4>.
 25. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(10):1290–1306. <https://doi.org/10.1177/2047487314543075>.
 26. Шальнова СА, Евстифеева СЕ, Деев АД, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дупляков ДВ и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):53–60. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861253-60>.
Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):53–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861253-60>.
 27. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;170(6):1105–1115. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.013>.
 28. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1175–1196. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>.
 29. Nielsen NR, Kristensen TS, Prescott E, Larsen KS, Schnohr P, Grønbaek M. Perceived stress and risk of ischemic heart disease: causation or bias? *Epidemiology*. 2006;17(4):391–397. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000220556.86419.76>.
 30. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(6):573–580. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.137904>.
 31. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, Krupka D, Davidson KW, Edmondson D. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1711–1716. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.004>.
 32. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, Rostás I, Garami A, Szabó I et al. Perceived stress correlates with visceral obesity and lipid parameters of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;95:63–73. <https://doi.org/10.1016/j.psneuen.2018.05.014>.
 33. McLachlan KJ, Gale CR. The effects of psychological distress and its interaction with socioeconomic position on risk of developing four chronic diseases. *J Psychosom Res*. 2018;109:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.04.004>.

34. Pembroke TP, Rasul F, Hart CL, Davey Smith G, Stansfeld SA. Psychological distress and chronic obstructive pulmonary disease in the Renfrew and Paisley (MIDSPAN) study. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(9):789–792. <https://doi.org/10.1136/jech.2005.042150>.
35. Jafri SH, Ali F, Mollaeian A, Mojiz Hasan S, Hussain R, Akkanti B et al. Major Stressful Life Events and Risk of Developing Lung Cancer: A Case-Control Study. *Clin Med Insights Oncol*. 2019;13:1179554919835798. <https://doi.org/10.1177/1179554919835798>.
36. Wang L, Liao WC, Tsai CJ, Wang LR, Mao IF, Chen CC et al. The effects of perceived stress and life style leading to breast cancer. *Women Health*. 2013;53(1):20–40. <https://doi.org/10.1080/03630242.2012.732680>.
37. Yang T, Qiao Y, Xiang S, Li W, Gan Y, Chen Y. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2019;144(10):2390–2400. <https://doi.org/10.1002/ijc.31955>.
38. Sara JDS, Toya T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO, Lerman A. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(5):951–990. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.004>.
39. Шишкова ВН, Драницына БГ, Драпкина ОМ. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3526. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
Shishkova VN, Dranitsyna BG, Drapkina OM. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(2):3526. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
40. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016;90:10–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.09.003>.
41. Kessing D, Denollet J, Widdershoven J, Kupper N. Psychological Determinants of Heart Failure Self-Care: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2016;78(4):412–431. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000270>.
42. Boehm JK, Kubzansky LD. The heart's content: the association between positive psychological well-being and cardiovascular health. *Psychol Bull*. 2012;138(4):655–691. <https://doi.org/10.1037/a0027448>.
43. Thompson DR, Ski CF. Psychosocial interventions in cardiovascular disease--what are they? *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):916–917. <https://doi.org/10.1177/2047487313494031>.
44. Александровский ЮА, Незнанов НГ (ред.). *Психиатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 1008 с.
45. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020;25(6):919–926. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09850-w>.
46. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*. 2012;33(6):745–751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr368>.
47. Шишкова ВН. Стратегия ведения и профилактики психоэмоциональных нарушений в практике терапевта. *Медицинский совет*. 2023;(6):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
Shishkova VN. Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(6):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
48. Шавловская ОА. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний. *Медицинский алфавит*. 2017;2(15):28–32. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185>.
Shavlovskaya OA. Therapy of anxiety disorders with herbal drugs. *Medical Alphabet*. 2017;2(15):28–32. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185>.
49. Шавловская ОА. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет*. 2019;(6):42–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.
Shavlovskaya OA. Anxiety Therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.
50. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Demchenko DV, Shikh EV. Effect of Leonurus cardiaca oil extract in patients with arterial hypertension accompanied by anxiety and sleep disorders. *Phytother Res*. 2011;25(4):540–543. <https://doi.org/10.1002/ptr.3292>.
51. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab*. 2011;4(3):211–218. <https://doi.org/10.1007/s12349-010-0045-4>.
52. Шишкова ВН. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса. *Медицинский совет*. 2023;(3):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
Shishkova VN. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(3):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
53. Девликамова ФИ, Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Кадырова ЛР. Тревожные расстройства в общей клинической практике. *Медицинский совет*. 2023;(6):95–102. <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.
Devlikamova FI, Khaibullina DKh, Maksimov YuN, Kadyrova LR. Anxiety disorders in general clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(6):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.

Информация об авторе:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Events, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; Associate Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru

Умственное утомление и синдром хронической усталости в клинической практике

Н.В. Пизова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.ru

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

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

Резюме

Усталость является крайне инвалидирующим симптомом как у здорового человека, так и при различных заболеваниях. Физическое утомление характеризуется ограничением при выполнении физических действий, в то время как при умственном / когнитивном утомлении возникают трудности с концентрацией внимания и выполнением когнитивных задач. Умственное и физическое переутомление существует как при патологической, так и при физиологической усталости. Утомление – это прежде всего адаптивный физиологический процесс, который является сигналом к отдыху и способствует сохранению энергии для предотвращения травм, что может быть полезно после интенсивной работы, при необходимости перераспределения ресурсов организма, например во время инфекции. В клинической практике важно различать усталость / утомление и синдром хронической усталости. Синдром хронической усталости имеет мультисистемные проявления и поражает миллионы людей во всем мире. Хотя точная этиология синдрома хронической усталости неизвестна, исследования указывают на неврологические, иммунологические, вегетативные и энергетические нарушения. Основные признаки синдрома хронической усталости – это изнурительная усталость, усугубляющаяся активностью, плохая переносимость нагрузки, неосвежающий сон и когнитивные нарушения. Снижение скорости обработки информации является наиболее часто встречающимся когнитивным нарушением при синдроме хронической усталости. Другие проявления включают снижение времени реакции, рабочей памяти и внимания. Данные симптомы должны присутствовать не менее 3–6 мес. Поскольку специфичных тестов для диагностики синдрома хронической усталости не существует, диагноз основывается на истории болезни и физикальном осмотре. Несмотря на то что не существует стандартизованных методов лечения, специфичных для синдрома хронической усталости, клиницисты могут уменьшить тяжесть симптомов с помощью фармакологических и нефармакологических методов лечения, продемонстрировавших свою эффективность в клинической практике. В частности, ноотропные препараты широко применяются при астенических состояниях и синдроме хронической усталости. Фонтурацетам – ноотропное средство, оказывает прямое активирующее влияние на интегративную деятельность головного мозга, способствует консолидации памяти, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность.

Ключевые слова: умственное переутомление, синдром хронической усталости, миалгический энцефаломиелит, стресс, когнитивная нагрузка, когнитивные нарушения, терапевтические подходы, фонтурацетам

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Умственное утомление и синдром хронической усталости в клинической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(3):185–192. <https://doi.org/10.21518/ms2024-150>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mental fatigue and chronic fatigue syndrome in clinical practice

Nataliia V. Pizova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.ru

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

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

Abstract

Fatigue is an extremely disabling symptom both in healthy people and in various diseases. Physical fatigue is characterized by limitations in physical functioning, while mental/cognitive fatigue involves difficulties in concentrating and performing cognitive tasks. Mental and physical fatigue exist in both pathological and physiological fatigue. Fatigue is primarily an adaptive physiological process. It is a signal to have a rest and helps conserve energy to prevent injury, which can be useful after intense work, or when the body's defenses need to be redistributed, for example, during infectious disease. It is important to distinguish between fatigue or tiredness and chronic fatigue syndrome in clinical practice. Chronic fatigue syndrome has multisystem manifestations and affects millions of people globally. Although the exact aetiology of chronic fatigue syndrome is uncertain, the studies point to neurological, immunological, autonomic and energy disorders. The main signs of chronic fatigue syndrome are debilitating fatigue that is worsened by activity, poor exercise tolerance, unrefreshing sleep and cognitive impairment. Reduced information processing speed is the most common cognitive impairment in chronic fatigue syndrome. Other manifestations include decreased reaction time, working memory, and attention. These symptoms must persist for at least 3–6 months for a diagnosis to be made. As there are no specific tests for chronic fatigue syndrome, a diagnosis can be established on the basis of a medical history and physical examination.

Although there are no standards-based methods specific to chronic fatigue syndrome, clinicians can reduce the severity of symptoms using pharmacological and non-pharmacological treatment approaches that have proved their efficacy in clinical practice. In particular, nootropics are widely used in asthenic conditions and chronic fatigue syndrome. Fonturacetam is a nootropic drug that directly activates brain integration activities, promotes memory consolidation, and improves concentration and mental activity.

Keywords: mental strain, chronic fatigue syndrome, myalgic encephalomyelitis, stress, cognitive load, cognitive impairment, therapeutic approaches, fonturacetam

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Mental fatigue and chronic fatigue syndrome in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-150>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике утомляемость определяется как уменьшение работоспособности в ходе выполнения какой-либо физической или умственной нагрузки, а усталость – как субъективное ощущение утомляемости или субъективный, неприятный симптом, который включает в себя общие телесные ощущения, варьирующиеся от усталости до истощения, вызывая состояние, которое мешает людям функционировать в соответствии с их нормальными способностями [1–3]. При этом усталость значительно влияет на качество жизни людей. Физическое утомление характеризуется трудностями при выполнении физической активности, в то время как умственное / когнитивное утомление описывается как трудности с концентрацией внимания и выполнением когнитивных задач [4].

В клинической практике важно различать усталость / утомление и синдром хронической усталости (СХУ). Это необходимо потому, что СХУ (синонимы – синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, болезнь системной непереносимости нагрузок) представляет собой не клинический синдром, а самостоятельную нозологическую форму патологии, вызванную стойкой дисфункцией иммуноопосредованных механизмов [5]. С 1969 г. синдром хронической усталости / миалгический энцефаломиелит (СХУ/МЭ) классифицируется как неврологическое заболевание в Международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения¹ с кодом G93.3. В 2015 г. Институт медицины США представил диагностические критерии СХУ/МЭ [6]. К обязательным симптомам относятся утомляемость, сохраняющаяся более 6 мес. и существенно нарушающая повседневную активность; нарастание симптомов после физической нагрузки; не приносящий облегчения сон. Также должен присутствовать один из следующих дополнительных симптомов: когнитивные расстройства или ортостатическая нетолерантность. СХУ – это долгосрочное изнурительное заболевание, характеризующееся тяжелой и инвалидизирующей усталостью, которая не проходит в состоянии покоя [6].

УМСТВЕННОЕ УТОМЛЕНИЕ

Усталость является частым симптомом среди людей с неинфекционными хроническими заболеваниями. Исследования показали, что выраженная усталость наблюдается в 25% случаев при воспалительных заболеваниях кишечника;

в 50% – при респираторных заболеваниях и 60% – при заболеваниях головного мозга и хронических заболеваниях почек [7–10]. Усталость может иметь физиологический характер, когда возникает у здоровых лиц после нагрузки на фоне истощения энергетических ресурсов и купируется после отдыха, и патологический – развивается вне связи с нагрузкой и сохраняется после отдыха, являясь следствием нарушения энергетической регуляции [11, 12]. Патологическая усталость является основным симптомом при онкологических [13], некоторых неврологических [12–15], аутоиммунных заболеваниях, таких как рассеянный склероз и системная красная волчанка [16]. Физиологическая усталость наблюдается у здоровых людей при различных обстоятельствах, таких как рабочий стресс [17], смена часовых поясов [18] и т. д.

В современном обществе люди на разных этапах своей жизни постоянно испытывают умственную нагрузку в повседневной деятельности [19]. Так, у работающих взрослых она начинается, когда люди просыпаются утром и проверяют свои телефоны на наличие новых сообщений или электронных писем. В течение дня они сталкиваются со сложными задачами на работе, такими как организация, планирование и управление, а также они общаются с коллегами. По возвращении домой с работы им приходится заниматься домашними и личными обязанностями, такими как уборка, уход за детьми и покупка продуктов, что усугубляет умственную нагрузку. Наличие постоянной умственной нагрузки приводит к тому, что человек чувствует усталость, стресс и беспокойство из-за обширного списка незавершенных задач за день. Умственное утомление определяется как психобиологическое состояние усталости, вызванное длительными периодами выполнения сложных, вызывающих когнитивную нагрузку видов деятельности [20, 21].

Умственное переутомление дополнительно осложняется стрессом. Стресс может усиливать усталость, когда человек выполняет задачу, требующую высоких когнитивных способностей и внимания. Кроме того, стресс может оказывать влияние на обучение, поскольку он напрямую влияет на те области мозга, которые контролируют рабочую память, увеличивая риск когнитивной перегрузки [22]. Стрессовые факторы могут оказывать влияние на процесс обучения, способствовать развитию депрессии и других психических и социальных проблем [20, 21, 23].

Р.А. Desmond и Р.А. Nancosk были первыми, кто предложил две формы состояния умственного утомления: «активное состояние» усталости (т. е. умственное утомление, вызванное длительными перцептивно-моторными процессами, связанными с задачей) и «пассивное утомление» (т. е. когда

¹ International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11). Available at: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.

человек становится умственно утомленным из-за длительных периодов бездействия или монотонной деятельности, такой как вождение автомобиля [19, 24]. Из-за своего монотонного характера пассивное утомление вызывает сонливость и снижение внимания без типичных симптомов сонливости (например, зевоты) [17, 22].

Умственное утомление часто обусловлено факторами окружающей среды, такими как напряженная работа, долгий рабочий день. Умственное утомление возникает, когда человек подвергается длительным периодам выполнения задач или деятельности, которые требуют участия исполнительных функций, таких как рабочая память, гибкое мышление и самоконтроль [25]. Люди, профессии которых связаны с высоким давлением, такие как хирурги и авиадиспетчеры, испытывают умственное утомление из-за повышенной умственной нагрузки в течение длительного периода времени [25, 26].

Напряжение на работе, которое является еще одной причиной умственного утомления, возникает, когда существует дисбаланс между строгими требованиями к работе и недостаточной способностью адаптироваться и справляться с трудностями. Напряжение на работе известно как форма стресса, вызванная высокими требованиями и неспособностью контролировать или участвовать в принятии решений, которые обычно происходят на рабочих местах [27]. С помощью специальных опросников было обнаружено, что люди, испытывающие повышенный уровень напряжения на работе, умственно утомлены [28, 29]. Это приводит к тому, что люди испытывают так называемое профессиональное выгорание [30]. Профессиональное выгорание может привести к развитию проблем с психическим здоровьем у работающих взрослых, таких как депрессия [31].

В целом, исключая депривацию сна [32], можно выделить два фактора, которые могут вызвать умственное утомление. Считается, что первым фактором является истощение ресурсов с течением времени и неспособность распределить ресурсы [33–36]. Более того, несколько исследований показали, что снижение производительности после выполнения когнитивной задачи совпадает со снижением мозгового кровотока [36, 37]. Это говорит о связи между ресурсами и умственным утомлением. Тем не менее специфический физиологический механизм истощения остается неясным [35]. Вторым фактором, вызывающим умственное утомление, является мотивация: человек больше не хочет этого делать, выполнять конкретную задачу [38, 39].

Люди с хроническими заболеваниями часто определяют усталость как один из самых изнурительных симптомов, оказывающих серьезное влияние на повседневное функционирование и качество жизни [40]. Такие пациенты часто испытывают физическую усталость и умственное утомление как по отдельности, так и в сочетании [3]. Недавно было высказано предположение, что несколько факторов, лежащих в основе усталости, схожи для многих неинфекционных хронических заболеваний: женский пол, более молодой возраст, более высокий индекс массы тела, курение, повышенная частота сердечных сокращений в состоянии покоя, снижение мотивации, симптомы тревоги и/или депрессии, боль, нарушения сна, ограничения в физическом функционировании и отсутствие занятий спортом в свободное время [7, 8].

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

СХУ является хроническим мультисистемным заболеванием, поражающим миллионы людей во всем мире: число пациентов с СХУ оценивается примерно в 17–24 млн человек [41]. СХУ является изнурительным заболеванием, распространенность которого в Соединенных Штатах оценивается от 519 до 1038 на 100 000 человек, затрагивая от 1,7 до 3,7 млн (на основе данных о населении за 2017 г.) [42]. По меньшей мере 75% пациентов с диагнозом СХУ не могут работать, 25% сообщают о том, что они вынуждены оставаться дома, а 10% прикованы к постели [43, 44]. В настоящее время, по оценкам, 80% случаев СХУ остаются недиагностированными [45]. Индивидуальные потери составляют примерно 20 000 долларов в год на семью, а уровень безработицы среди тех, кто страдает этим патологическим состоянием, составляет от 35 до 69% [46].

Болезнь поражает людей всех рас и возрастов, включая детей от 4 лет. Тем не менее женщины страдают в 3 раза чаще, чем мужчины [46]. Основные пики начала заболевания часто происходят в возрасте от 10 до 19 лет и от 30 до 39 лет [47, 48].

Определяющим симптомом СХУ является постнагрузочное недомогание, заметное ухудшение имеющихся симптомов даже после незначительных физических и/или умственных нагрузок. Постнагрузочное недомогание обычно возникает сразу или в течение 12–48 ч после любой активности, которая может носить физический, когнитивный или эмоциональный характер [49]. Типичным симптомом является также ортостатическая нетолерантность [50]. Другими ключевыми симптомами являются хроническая усталость, нейрокогнитивные симптомы, боль (головные и мышечные боли) и чувствительность к свету и звуку [51].

В 2015 г. был опубликован отчет экспертной группы Национальной медицинской академии, согласно которому СХУ официально признали самостоятельным заболеванием, также были обновлены критерии диагностики данного состояния. В 2021 г. опубликовано новое руководство NICE (UK National Institute for Health and Care Excellence, Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании) по СХУ. Согласно предложенным рекомендациям, для постановки диагноза СХУ необходимы следующие основные симптомы [46, 52]:

- изнурительная усталость, усугубляющаяся активностью, которая не вызвана чрезмерными когнитивными, физическими, эмоциональными или социальными нагрузками и которая не снимается в значительной степени отдыхом;
- постнагрузочное недомогание – это ухудшение некоторых или всех симптомов после физической активности;
- неосвежающий сон или нарушение сна (или и то, и другое);
- когнитивные трудности (иногда описываемые как «туман в голове»), включая трудности с речью, проблемы с поиском слов или цифр, замедленную реакцию, проблемы с кратковременной памятью, а также трудности с концентрацией внимания или многозадачностью.

Согласно новому руководству NICE по СХУ, опубликованному в октябре 2021 г., СХУ следует подозревать, если [52]:

- у человека наблюдались все необходимые симптомы в течение как минимум 6 нед. у взрослых;
- способность человека участвовать в профессиональной, образовательной, социальной или личной деятельности значительно снижается по сравнению с уровнями, существовавшими до болезни;
- симптомы не объясняются другим состоянием.

Другие распространенные симптомы СХУ [52]:

- ортостатическая непереносимость и вегетативная дисфункция, включая головокружение, сердцебиение, обмороки, тошноту при стоянии или сидении в вертикальном положении при переходе из положения лежа;
- повышенная чувствительность к температуре, приводящая к обильному потоотделению, ознобу, приливам жара или ощущению сильного холода;
- нервно-мышечные симптомы, включая подергивания и миоклонические подергивания;
- гриппоподобные симптомы, включая боль в горле, болезненность желез, тошноту, озноб или мышечные боли;
- непереносимость алкоголя или определенных продуктов питания, а также химических веществ, таких как духи;
- повышенная сенсорная чувствительность, в том числе к свету, звуку, вкусу и запаху;
- боль, включая боль при прикосновении, миалгию, головные боли, боль в глазах, боль в животе или боль в суставах без острого покраснения, отека или выпота в них.

Этиология и патофизиология СХУ недостаточно изучены. Инфекция, генетика и факторы окружающей среды являются наиболее часто обсуждаемыми этиологическими факторами СХУ и инфекция уже давно обсуждается как один из основных этиологических факторов [53]. Инфекционный эпизод незадолго до начала СХУ описан у 80% и более пациентов [54]. В проспективных исследованиях у 5–13% людей, инфицированных определенными патогенами, СХУ развился в последующие месяцы [55]. Не было обнаружено ни одного специфического возбудителя при СХУ, хотя некоторые инфекционные агенты, такие как вирус Эпштейна – Барра и другие вирусы герпеса, в дополнение к энтеровирусам, чаще рассматривались в качестве потенциальных триггеров СХУ [56]. Учитывая пандемию COVID-19, есть основания для беспокойства по поводу того, что рост распространенности СХУ может быть одним из последствий коронавирусного поражения. Имеются сообщения о том, что у 20–30% людей, остро перенесших COVID-19, развивается длительный синдром, известный как «долгий» COVID (подострые последствия инфекции SARS-CoV-2), при котором пациенты отмечают сильную усталость, мешающую повседневной жизни и трудоспособности (95%), недомогание после физической нагрузки (90%) и многие другие симптомы, связанные с СХУ, включая синдром постуральной ортостатической тахикардии, когнитивные нарушения (часто называемые «туманом в голове») и невосстанавливающий сон [57–59].

В последнее время появились новые гипотезы, предполагающие вирус-индуцированные изменения в митохондриальном метаболизме [60] и иммунной системе [61, 62]. Последние клинические данные подтверждают эти гипотезы. У пациентов с СХУ было выявлено наличие нейровоспаления при активации микроглии при ПЭТ-сканировании [63],

отмечены более низкие уровни метаболитов (сфинголипидов, глико-сфинголипидов, фосфолипидов, пуринов, ароматических аминокислот микробиома и метаболитов аминокислот с разветвленной цепью, флавинадениндинуклеотида) [64] и наблюдались уникальные паттерны воспалительных цитокинов в зависимости от тяжести СХУ [65]. Кроме того, поскольку не было обнаружено какой-либо одной причины, было предложено, что СХУ является многофакторным заболеванием (например, сочетание травмы, воздействия токсинов и генетической предрасположенности) [66].

Специалисты первичной медико-санитарной помощи играют важную роль в первичной диагностике, включая рассмотрение альтернативных состояний, приводящих к сходным симптомам. Важно отметить, что многие симптомы, обычно регистрируемые при СХУ, имеют низкую специфичность и могут возникать при ряде заболеваний. Несмотря на то что для подтверждения диагноза может потребоваться от 3 до 6 мес., важно рассмотреть возможность его постановки на более ранних стадиях, чтобы можно было начать лечение заболевания, а диагностика и лечение альтернативных заболеваний не были отложены.

Тщательный сбор анамнеза, включая социальные и профессиональные аспекты, а также обстоятельства, связанные с появлением симптомов и последующим прогрессом, даст важные подсказки для постановки диагноза. Необходимо получить информацию о текущих и предыдущих методах лечения. Физикальное обследование и рутинные анализы крови необходимы для повышения точности диагностики и выявления альтернативных состояний, объясняющих симптомы [67].

Поскольку специфических диагностических тестов не существует, диагноз основывается на истории болезни и физикальном осмотре. В *таблице* представлены примерные вопросы, которые можно задать пациенту на этапе сбора анамнеза [68].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Рекомендуется междисциплинарный индивидуальный подход к лечению симптомов, которые испытывают пациенты, используя как фармакологические, так и нефармакологические методы лечения [52, 69]. Кроме того, у пациентов с СХУ часто встречаются коморбидные заболевания, такие как тревога, депрессия, фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника и мигрень, в отношении которых необходимо обдуманно проводить лечение [52].

При отсутствии специфического лечения ключевые роли медицинского работника включают в себя подтверждение диагноза, объяснение пациенту важности избегания перенапряжения и умственного стресса, градуированную физическую нагрузку и симптоматические лекарства по мере необходимости и целесообразности для пациента. Целью программы лечения является терапия симптомов, наиболее снижающих качество жизни (когнитивные нарушения, нарушение сна, боль, ортостатическая непереносимость и т. д.). Программа должна быть направлена на оптимизацию способности пациента поддерживать функции в повседневной деятельности, быть как можно более активным в своих границах, а затем постепенно расширять эти границы [70].

- **Таблица.** Важные пункты истории болезни
- **Table.** Important components of the medical history

Симптомы СХУ	Вопросы пациенту
Изнурительная усталость, усугубляющаяся активностью	• Насколько Вы устали? • Что помогает справиться с усталостью (отдых, положение лежа, спокойные ситуации, отсутствие физических упражнений)? • Что усугубляет усталость? • Что Вы можете делать сейчас? • Как это соотносится с тем, что Вы могли делать раньше? • Вспомните, что Вы могли делать до того, как заболели. Насколько сильно эта болезнь повлияла: на (а) Вашу трудоспособность? б) Вашу способность заботиться о себе / своей семье и выполнять работу по дому? • Что происходит, когда Вы пытаетесь преодолеть усталость?
Постнагрузочное недомогание	• Что происходит, когда Вы занимаетесь обычными физическими или умственными нагрузками? Или после? • Сколько активности Вам нужно, чтобы почувствовать себя плохо? • Какие симптомы развиваются в положении стоя или при физической нагрузке? • Сколько времени нужно, чтобы восстановиться после физических или умственных усилий? • Если Вы выйдете за пределы своих возможностей, каковы будут последствия? • Каких видов деятельности Вы избегаете из-за того, что что-то произойдет, если Вы будете ими заниматься?
Неосвежающий сон	• У Вас есть проблемы с засыпанием? • Вы чувствуете себя отдохнувшим утром или после сна? • Расскажите о качестве своего сна. • Вам нужно слишком много спать? • Вам нужно спать больше, чем другим людям? (Могут быть и другие причины нарушения сна)
Когнитивные нарушения	• Есть ли у вас проблемы со следующими действиями: вождение автомобиля, просмотр фильма, чтение книги / журнала, выполнение сложных задач в условиях нехватки времени, следование / участие в разговоре, выполнение более 1 дела за раз? • По сравнению с тем, что было до болезни, как сейчас обстоят дела на работе или в школе?
Ортостатическая непереносимость	• Как долго Вы можете стоять, прежде чем почувствуете себя плохо? Например, можете ли Вы мыть посуду? Можете ли стоять в транспорте? Можете ли Вы сходить в продуктовый магазин или торговый центр? • Как на Вас влияет жаркая погода? • Вы учитесь или работаете лежа (в постели или в кресле)? Почему? • Вы предпочитаете сидеть, прижав колени к груди или ноги под себя?

Недавние исследования показывают, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) может играть определенную роль в лечении СХУ и иметь долгосрочные преимущества при хронической усталости [71], но пока доказательств недостаточно, в связи с чем КПТ необходимо использовать с большой осторожностью, чтобы избежать дистресса [72]. Также следует понимать, что данный метод терапии является поддерживающим, а не лечебным [73].

Лечение боли и нарушений сна является ключевым, т. к. эти симптомы могут усугублять общее течение заболевания. Эксперты в области СХУ добились успеха при применении ряда фармакологических методов лечения [68]. Сон можно улучшить с помощью таких лекарственных препаратов, как trazodon, клоназепам, трициклические антидепрессанты и суворексант. Метилфенидат, модафинил или декстроамфетамин иногда могут помочь при когнитивных нарушениях, но существует риск зависимости от метилфенидата и декстроамфетамин. Пациенты с СХУ и клиницисты отмечают некоторый эффект при применении флуорокортизона. Для лечения боли могут использоваться такие лекарства, как габапентин, прегабалин, низкие дозы налтрексона и дулоксетин [68].

Возможности фармакологического лечения усталости, в том числе умственного утомления, более ограничены. Важными факторами являются доказательства пользы для конкретного пациента, затраты, потенциальные побочные эффекты или взаимодействие с другими лекарственными средствами. Роль препаратов ноотропного действия в лечении и профилактике астенических состояний, умственного переутомления и усталости давно и хорошо известна. Одним из таких препаратов на российском рынке является

Актитропил (международное непатентованное наименование – фонтурацетам), сочетающий в себе множественные эффекты. Фонтурацетам был синтезирован отечественными учеными в конце 70-х гг. XX в., и в течение длительного времени использовался исключительно в космической медицине в качестве препарата, позволяющего преодолевать высокие нагрузки космического полета. Однако с середины нулевых годов препарат стал широко применяться в клинической практике [74]. Фонтурацетам – это ноотропное средство, которое оказывает прямое активирующее влияние на интегративную деятельность головного мозга, способствует консолидации памяти, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность, облегчает процесс обучения, повышает скорость передачи информации между полушариями головного мозга, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии, улучшает настроение². Препарат оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга, стимулирует окислительно-восстановительные процессы, повышает энергетический потенциал организма за счет утилизации глюкозы, повышает энергетический потенциал за счет ускорения оборота АТФ, повышает активность аденилатциклазы и глутаматдекарбоксилазы, увеличивает содержание дофамина, норадреналина и серотонина, оказывает некоторый анальгезирующий эффект, повышая порог болевой чувствительности [74]. Фонтурацетам оказывает адаптогенное действие, которое проявляется в повышении устойчивости организма к стрессу в условиях чрезмерных психических и физических нагрузок, при утомлении.

² Регистр лекарственных средств. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/aktitropil-847367ysclid=lu3v0a09u2968766092>.

Фонтурацетам нашел широкое применение в клинической практике, показав свою эффективность при различных нозологических формах: острых нарушениях мозгового кровообращения, хронической ишемии головного мозга, болезни Паркинсона [75–78].

В клинических исследованиях подтверждено антиастеническое действие фонтурацетама. Так, В.И. Ахапкина и др. в открытом сравнительном плацебоконтролируемом клиническом исследовании по изучению эффективности применения фонтурацетама в сравнении с пирарцетамом при астеническом синдроме и синдроме хронической усталости показали выраженный антиастенический эффект препарата [79]. В последние годы опубликованы результаты исследований препарата Актитропил, показавшие его эффективность и безопасность в лечении астенических состояний различной природы. В исследовании Ф.И. Девликамовой, включившем 40 человек с астеническим синдромом различной этиологии (функциональная астения, реактивная (постковидная) астения и астения органического (рассеянный склероз) генеза), которые получали препарат в дозе 200 мг/сут в течение 30 дней, отмечено уменьшение выраженности астении по основным субшкалам шкалы MFI-20: по субшкале «общая астения» – на 60,2%, «психическая астения» – на 59,0%, «снижение активности» – на 56,3%, «физическая астения» – на 55,1%, «снижение мотивации» – на 52,8%. Одновременно наблюдалось достоверное улучшение по среднему значению и показателям отдельных субшкал шкалы самооценки самочувствия, активности и настроения [80].

В недавно опубликованных результатах клинического исследования применения Актитропила показана его эффективность и безопасность у пациентов с последствиями перенесенной коронавирусной инфекции на фоне коморбидной патологии: цереброваскулярных заболеваний, астении различной этиологии, хронического алкоголизма и вегетативной дисфункции [81]. В исследование было включено 120 пациентов (63 мужчины, 57 женщин), находившихся на амбулаторном лечении с последствиями перенесенной коронавирусной инфекции (средний возраст пациентов составил $40,8 \pm 13,3$ года). Пациенты получали Актитропил в дозе 200 мг/сут, разделенной на 2 приема. Длительность терапии составила 90 дней. Препарат продемонстрировал прокогнитивный, антиастенический, анксиолитический эффекты. Отмечено достоверное улучшение физической и умственной работоспособности, памяти, внимания, речевых,

зрительно-конструктивных навыков, скорости усвоения новой информации и мыслительных процессов. Выявлено улучшение психоэмоционального статуса и качества сна: уменьшилось количество ночных пробуждений и улучшилось утреннее пробуждение, снизилась частота тревожных сновидений, сократились время вечернего засыпания и потребность в дневном сне. Терапевтическое действие Актитропила наступает после однократного приема, а клинический эффект отмечается через 4 нед. и возрастает при пролонгации курса лечения до 3 мес.

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает высокой биодоступностью (100%) [77]. Актитропил проявляет свой антиастенический эффект уже с первой дозы препарата.

Таким образом, ноотропные препараты, в частности Актитропил (фонтурацетам), являются эффективной терапевтической стратегией для данных пациентов, что обусловлено многофакторным механизмом действия и способностью влиять на различные патогенетические мишени, определяя выраженный клинический эффект. Оптимальная схема дозирования Актитропила, обеспечивающая эффективность и комфортную переносимость у пациентов с астенией и синдромом хронической усталости, – по 100 мг (1 таблетка) 2 раза в сут. утром и до 15 часов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, умственное утомление является одной из основных причин снижения продуктивности и общей когнитивной способности, снижая способность человека обрабатывать информацию и концентрировать внимание. Последствия умственного переутомления приводят к профессиональным ошибкам и дорожно-транспортным происшествиям. Раннее выявление умственного утомления может предотвратить эскалацию симптомов, которые могут привести к синдрому хронической усталости и другим расстройствам. Существует необходимость в расширении знаний и осведомленности об умственном переутомлении и СХУ, поскольку они значительно мешают работе, учебе и общественной деятельности.



Поступила / Received 21.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2024

Принята в печать / Accepted 27.03.2024

Список литературы / References

- Чутко ЛС, Сурушкина СЮ. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6): 131–136. <https://doi.org/10.17116/nevro2020120061131>.
Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/nevro2020120061131>.
- Визило ТЛ. Эффективность и безопасность препарата Актитропил в терапии реактивной астении у пациентов молодого возраста. *Фарматека*. 2023;30(9-10):148–155. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.159-166>.
Vizilo TL. Efficacy and safety of the Actitropil in the treatment of reactive asthenia in young patients. *Farmateka*. 2023;30(9-10):148–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.159-166>.
- Vaes AW, Goërtz YMJ, van Herck M, Beijers RHCG, van Beers M, Burtin C et al. Physical and mental fatigue in people with non-communicable chronic diseases. *Ann Med*. 2022;54(1):2522–2534. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2122553>.
- Karshikoff B, Sundelin T, Lasselin J. Role of inflammation in human fatigue: relevance of multidimensional assessments and potential neuronal mechanisms. *Front Immunol*. 2017;8:21. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00021>.
- Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):418. <https://doi.org/10.3390/medicina57050418>.
- Toogood PL, Clauw DJ, Phadke S, Hoffman D. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Where will the drugs come from? *Pharmacol Res*. 2021;165:105465. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105465>.
- Menting J, Tack CJ, Bleijenberg G, Donders R, Droogeleever Fortuyn HA, Fransen J et al. Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? *Health Psychol*. 2018;37(6):530–543. <https://doi.org/10.1037/hea0000598>.
- Goërtz YMJ, Braamse AMJ, Spruit MA, Janssen DJA, Ebadi Z, Van Herck M et al. Fatigue in patients with chronic disease: results from the population-based lifelines cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):20977. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00337-z>.

9. Goërtz YMJ, Spruijt MA, Van't Hul AJ, Peters JB, Van Herck M, Nakken N et al. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Thorax*. 2019;13:1753466619878128. <https://doi.org/10.1177/1753466619878128>.
10. Bloem AEM, Mostard RLM, Stoot N, Vercoulen JH, Peters JB, Janssen DJA et al. Severe fatigue is highly prevalent in patients with IPF or sarcoidosis. *J Clin Med*. 2020;9(4):1178. <https://doi.org/10.3390/jcm9041178>.
11. Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014;31(5):562–575. <https://doi.org/10.1177/1049909113494748>.
12. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80(4):409–146. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>.
13. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*. 2007;12(Suppl 1):4–10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4>.
14. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978–988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2).
15. Mollaveya T, Kendzerska T, Mollaveya S, Shapiro CM, Colantonio A, Cassidy JD. A systematic review of fatigue in patients with traumatic brain injury: the course, predictors and consequences. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:684–716. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.024>.
16. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01827>.
17. Aaronson LS, Pallikkathayil L, Crighton F. A qualitative investigation of fatigue among healthy working adults. *West J Nurs Res*. 2003;25(4):419–433. <https://doi.org/10.1177/0193945903025004007>.
18. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet*. 2007;369(9567):1117–1129. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60529-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60529-7).
19. Kunasegaran K, Ismail AMH, Ramasamy S, Gnanou JV, Caszo BA, Chen PL. Understanding mental fatigue and its detection: a comparative analysis of assessments and tools. *PeerJ*. 2023;11:e15744. <https://doi.org/10.7717/peerj.15744>.
20. Craik FIM. Effects of distraction on memory and cognition: a commentary. *Front Psychol*. 2014;5:841. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00841>.
21. Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Neural effects of mental fatigue caused by continuous attention load: a magnetoencephalography study. *Brain Res*. 2014;1561:60–66. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.009>.
22. Bong CL, Fraser K, Oriot D. *Cognitive load and stress in simulation*. Cham: Springer; 2016. pp. 3–17. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-24187-6_1.
23. Forster S, Lavie N. High perceptual load makes everybody equal. *Psychol Sci*. 2007;18(5):377–381. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01908.x>.
24. Hu X, Lodewijks G. Detecting fatigue in car drivers and aircraft pilots by using non-invasive measures: the value of differentiation of sleepiness and mental fatigue. *J Safety Res*. 2020;72(2):173–187. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2019.12.015>.
25. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64(1):135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>.
26. Nealley MA, Gawron VI. The effect of fatigue on air traffic controllers. *Int J Aviation Psychol*. 2015;25(1):14–47. <https://doi.org/10.1080/10508414.2015.981488>.
27. Habibi E, Poorabadian S, Shakerian M. Job strain (demands and control model) as a predictor of cardiovascular risk factors among petrochemical personnel. *J Educ Health Promot*. 2015;4(1):16. <https://doi.org/10.4103/2277-9531.154034>.
28. Perrier J, Jongen S, Vuorman E, Bocca ML, Ramaekers JG, Vermeeren A. Driving performance and EEG fluctuations during on-the-road driving following sleep deprivation. *Biol Psychol*. 2016;121(Pt A):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.09.010>.
29. Tran Y, Craig A, Craig R, Chai R, Nguyen H. The influence of mental fatigue on brain activity: evidence from a systematic review with meta-analyses. *Psychophysiology*. 2020;57(5):e13554. <https://doi.org/10.1111/psyp.13554>.
30. Ekstedt M, Söderström M, Åkerstedt T, Nilsson J, Søndergaard HP, Aleksander P. Disturbed sleep and fatigue in occupational burnout. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32(2):121–131. <https://doi.org/10.5271/sjweh.987>.
31. Ahola K, Hakanen J, Perhoniemi R, Mutanen P. Relationship between burnout and depressive symptoms: a study using the person-centred approach. *Burnout Research*. 2014;1(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.burn.2014.03.003>.
32. Åkerstedt T, Knutsson A, Westerholm P, Theorell T, Alfredsson L, Kecklund G. Mental fatigue, work and sleep. *J Psychosom Res*. 2004;57(5):427–433. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2003.12.001>.
33. Grillon C, Quispe-Escudero D, Mathur A, Ernst M. Mental fatigue impairs emotion regulation. *Emotion*. 2015;15(3):383–389. <https://doi.org/10.1037/emo0000058>.
34. Lorist MM, Klein M, Nieuwenhuis S, de Jong R, Mulder G, Meijman TF. Mental fatigue and task control: planning and preparation. *Psychophysiology*. 2000;37(5):614–625. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11037038>.
35. Helton WS, Russell PN. Rest is still best. *Hum Factors*. 2017;59(1):91–100. <https://doi.org/10.1177/0018720816685509>.
36. Warm JS, Matthews G, Parasuraman R. Cerebral hemodynamics and vigilance performance. *Military Psychology*. 2009;21:S75–S100. <https://doi.org/10.1080/08995600802554706>.
37. Shaw TH, Warm JS, Finomore V, Tripp L, Matthews G, Weiler E, Parasuraman R. Effects of sensory modality on cerebral blood flow velocity during vigilance. *Neurosci Lett*. 2009;461(3):207–211. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.06.008>.
38. Boksem MAS, Tops M. Mental fatigue: cost and benefits. *Brain Res Rev*. 2008;59(1):125–139. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.001>.
39. Earle F, Hockey B, Earle K, Clough P. Separating the effects of task load and task motivation on the effort-fatigue relationship. *Motivation and Emotion*. 2015;39(4):467–476. <https://doi.org/10.1007/s11031-015-9481-2>.
40. Jaime-Lara RB, Koons BC, Matura LA, Hodgson NA, Riegel B. A qualitative metasynthesis of the experience of fatigue across five chronic conditions. *J Pain Symptom Manage*. 2020;59(6):1320–1343. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.12.358>.
41. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SW, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2020;18(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>.
42. Valdez AR, Hancock EE, Adebayo S, Kiernicki DJ, Proskauer D, Attewell JR et al. Estimating prevalence, demographics, and costs of ME/CFS using large scale medical claims data and machine learning. *Front Pediatr*. 2019;6:412. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00412>.
43. Unger ER, Lin JS, Tian H, Natelson BH, Lange G, Vu D et al. Multi-site clinical assessment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (MCAM): design and implementation of a prospective/retrospective rolling cohort study. *Am J Epidemiol*. 2017;185(8):617–626. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx029>.
44. Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M, Jantke R, Newton JL, Strand EB et al. Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn*. 2016;12(4):292–307. <https://doi.org/10.1177/1742395316644770>.
45. Basted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health*. 2015;30(4):223–249. <https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0026>.
46. Clayton EW, Biaggianni I, Cockshell S, Vermeculen R, Snell K, Rove K. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. The National Academies Press; Washington, DC, USA: 2015. <https://doi.org/10.17226/19012>.
47. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer. *Front Pediatr*. 2017;5:121. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00121>.
48. Bakken IJ, Tveit K, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Trogstad L et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008–2012. *BMC Med*. 2014;12:167. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0167-5>.
49. Stussman B, Williams A, Snow J, Gavin A, Scott R, Nath A, Walitt B. Characterization of post-exertional malaise in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neurol*. 2020;11:1025. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01025>.
50. van Campen CLMC, Verheugt FWA, Rowe PC, Visser FC. Orthostatic chronotropic incompetence in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *IBRO Neurosci Rep*. 2023;15:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.04.005>.
51. Carruthers BM, Jain AK, de Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003;11(1):7–115. https://doi.org/10.1300/J092v11n01_02.
52. Kingdon C, Lowe A, Shepherd C, Nacul L. What Primary Care Practitioners Need to Know about the New NICE Guideline for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Adults. *Healthcare*. 2022;10(12):2438. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122438>.
53. Rivera MC, Mastroratti C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a comprehensive review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):91. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030091>.
54. Naess H, Sundal E, Myhr K-M, Nyland H. Postinfectious and chronic fatigue syndromes: clinical experience from a tertiary-referral centre in Norway. *In Vivo*. 2010;24(2):185–188. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20363992/>.
55. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333(7568):575. <https://doi.org/10.1136/bmj.33933.585764.AE>.
56. Gil A, Hoag GE, Salerno JP, Hornig M, Klimas N, Selin LK. Identification of CD8 T-cell dysfunction associated with symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and Long COVID and treatment with a nebulized antioxidant/anti-pathogen agent in a retrospective case series. *Brain Behav Immun Health*. 2023;36:100720. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100720>.
57. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Reem Y et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinical Medicine*. 2021;38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
58. Al-Aly X, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.
59. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003773. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>.
60. Filler K, Lyon D, Bennett J, McCain N, Elswick R, Lakkhatai N, Saligan LN. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: a review of the literature. *BBA Clin*. 2014;1:12–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2014.04.001>.
61. Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosen A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model. *Front Immunol*. 2018;9:229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00229>.
62. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):601–609. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.009>.

63. Mueller C, Lin JC, Sherif S, Maudsley AA, Younger JW. Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(2):562–572. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0029-4>.
64. Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(37):5472–5480. <https://doi.org/10.1073/pnas.1607571113>.
65. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia J et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(34):7150–7158. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710519114>.
66. Unger ER, Lin JS, Tian H, Gurbaxani BM, Boneva RS, Jones JF. Methods of applying the 1994 case definition of chronic fatigue syndrome – impact on classification and observed illness characteristics. *Popul Health Metr.* 2016;14:5. <https://doi.org/10.1186/s12963-016-0077-1>.
67. Hives L, Bradley A, Richards J, Sutton C, Selfe J, Basu B et al. Can physical assessment techniques aid diagnosis in people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? A diagnostic accuracy study. *BMJ Open.* 2017;7(11):e017521. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017521>.
68. Bateman L, Basted AC, Bonilla HF, Chheda BV, Chu L, Curtin JM et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(11):2861–2878. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.004>.
69. Пизова НВ, Пизов АВ. Когнитивные нарушения и синдром хронической усталости. *Нервные болезни.* 2021;10–16. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12349>.
70. Pizova NV, Pizov AV. Cognitive Impairment and Chronic Fatigue Syndrome. *Nervous Diseases.* 2021;10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12349>.
71. Strand EB, Nacul L, Mengschoel AM, Helland IB, Grabowski P, Krumina A et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Investigating care practices pointed out to disparities in diagnosis and treatment across European Union. *PLoS ONE.* 2019;14(12):e0225995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225995>.
72. Andersson G, Rozental A, Shafraan R, Carlberg P. Long-term effects of internet-supported cognitive behaviour therapy. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(1):21–28. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1400381>.
73. Geraghty KJ, Blease C. Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic fatigue syndrome: A narrative review on efficacy and informed consent. *J Health Psychol.* 2018;23(1):127–138. <https://doi.org/10.1177/1359105316667798>.
74. Vink M, Vink-Niese A. The draft updated NICE guidance for ME/CFS highlights the unreliability of subjective outcome measures in non-blinded trials. *J Health Psychol.* 2022;27(1):9–12. <https://doi.org/10.1177/1359105321990810>.
75. Захаров ВВ. Виды памяти и клинические синдромы амnestических расстройств. *Поведенческая неврология.* 2022;1(1):18–26. https://doi.org/10.4639/3/27129675_2022_1_18.
76. Zakharov VV. Memory types and clinical syndromes of amnesic disorders. *Behavioral Neurology.* 2022;1(1):18–26. (In Russ.) https://doi.org/10.4639/3/27129675_2022_1_18.
77. Ковальчук ВВ, Скоромец АА, Ковальчук ИВ, Стоянова ЕГ, Высоцкая МЛ, Мелихова ЕВ, Ильинен ЕВ. Влияние фенотропила на степень восстановления пациентов после перенесенного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;12(2):38–40. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/12/downloads/ru/031997-72982010127>.
78. Kovalchuk VV, Skoromets AA, Kovalchuk IV, Stoyanova EG, Vysotskaya ML, Melichova EV, Il'ina EV. Efficacy of phenotropil in the rehabilitation of stroke patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2010;12(2):38–40. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/12/downloads/ru/031997-72982010127>.
79. Бельская ГН, Деревянных ЕА, Макарова ЛД, Крылова ЛГ, Попов ДВ. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга. *Нервные болезни.* 2005;1(1):25–28. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-fenotropila-pri-lechenii-bolnyh-v-ostrom-periode-infarkta-golovnogo-mozga?ysclid=lu58gnzxo3398804594>.
80. Belskaya GN, Derevyannykh EA, Makarova LD, Krylova LG, Popov DV. Experience of the use of phenotropil in the treatment of patients in the acute phase of cerebral infarction. *Nervous Diseases.* 2005;1(1):25–28. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-fenotropila-pri-lechenii-bolnyh-v-ostrom-periode-infarkta-golovnogo-mozga?ysclid=lu58gnzxo3398804594>.
81. Федин АИ, Амчелавская ЕВ, Красноперов ЕН, Белопасова АВ. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Нервные болезни.* 2010;3(2):22–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-fenotropila-u-bolnyh-s-hronicheskoy-isheimiei-mozga-i-umerennymi-kognitivnymi-naruseniyami-rezultaty-randomizirovannogo-viewer>.
82. Fedin AI, Amchelslavskaya EV, Krasnoperov EN, Belopasova AV. The use of Phenotropil in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nervous Diseases.* 2010;3(2):22–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-fenotropila-u-bolnyh-s-hronicheskoy-isheimiei-mozga-i-umerennymi-kognitivnymi-naruseniyami-rezultaty-randomizirovannogo-viewer>.
83. Карабанов АВ, Шведков ВВ, Иллариошкин СН. Опыт применения Фенотропила при болезни Паркинсона. *Нервные болезни.* 2009;4(4):29–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-fenotropila-pri-bolezni-parkinsona?ysclid=lvc6a4okcr129622367>.
84. Karabanov AV, Shvedkov VV, Illarioshkin SN. Experience of using Phenotropil in Parkinson's disease. *Nervous Diseases.* 2009;4(4):29–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-fenotropila-pri-bolezni-parkinsona?ysclid=lvc6a4okcr129622367>.
85. Ахапкина ВИ, Федин АИ, Аведисова АС, Ахапкин РВ. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Нервные болезни.* 2004;3(3):28–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nctyie>.
86. Akhapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Akhapkina RV. The effectiveness of phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Nervous Diseases.* 2004;3(3):28–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nctyie>.
87. Девликамова ФИ. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни.* 2022;4(8):8–18. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-preparata-aktitropil-u-patsientov-s-astenicheskim-sindromom-rezultaty-nablyudatelnoy-klinicheskoy>.
88. Devlikamova FI. The efficacy and safety of Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of clinical observational program. *Nervous Diseases.* 2022;4(8):8–18. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-preparata-aktitropil-u-patsientov-s-astenicheskim-sindromom-rezultaty-nablyudatelnoy-klinicheskoy>.
89. Токарева ЕР, Логинова НБ. Возможности нейропротективной терапии препаратом Актитропил (фонтуратацем) у пациентов в постковидном периоде с коморбидной неврологической патологией. *Нервные болезни.* 2023;3(3):62–68. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-13008>.
90. Tokareva ER, Loginova NB. Possibilities of neuroprotective therapy using Actitropil (Fonturacetam) in Post-COVID patients with comorbid neurological diseases. *Nervous Diseases.* 2023;3(3):62–68. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-13008>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Пизова

Написание текста – Н.В. Пизова

Сбор и обработка материала – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Обзор литературы – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Анализ материала – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Редактирование – Н.В. Пизова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Contribution of authors:

Concept of the article – Nataliia V. Pizova

Text development – Nataliia V. Pizova

Collection and processing of material – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

Literature review – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

Material analysis – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

Editing – Nataliia V. Pizova

Approval of the final version of the article – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

Информация об авторах:

Пизова Наталия Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

Information about the authors:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), 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

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru