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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2024 | Том 18 | № 22

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET

НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

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

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

медицинский совет

2024 | Том 18 | №22

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Неврология / ревматология

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, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Виктория Елисеева, Сергей Палилов, Мария Старицына, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
podpiska@remedium.ru

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.

Издание является специализированным и предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

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

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 20 декабря 2024 г.
Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC
© 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:

eLIBRARY.RU · Google Scholar · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

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* *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович*	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/Аллергология» *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* *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	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/Аллергология» *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

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

medical council meditsinskiy sovet

2024 | Vol. 18 | No. 22

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

Neurology / rheumatology

Founder and publisher:
REMEDIUM 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: Mariya Panarina
Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov, Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
podpiska@remedium.ru

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.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

The publication is specialized and intended for medical and pharmaceutical workers

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 "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on December 20, 2024.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

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:

eLIBRARY.RU · Google Scholar · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

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

медицинский совет
2024 | Том 18 | №22
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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*)

Еровиченков 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 г. 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*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*отоларингология*)

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 Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

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

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

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

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

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

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

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

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

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., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свистушкин 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*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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 (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*)

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 22
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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 Reumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 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 Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

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

A.A. 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*)

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

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

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) (*Dermatovenerology*)

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

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

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhevskiy 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.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), 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. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

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

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

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.), Novosibirsk State Medical University; 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., 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*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (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*)

медицинский совет
2024 | Том 18 | №22
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Цереброваскулярные заболевания

Казаков С.Д., Плотников Д.М., Канев А.Ф., Каменских Е.М., Алифирова В.М.
Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы при этапной реперфузионной терапии ишемического инсульта 8

Нервно-психические расстройства

Пизова Н.В., Пизов А.В.
Пациент с депрессией на амбулаторном приеме 17

Аронов П.В., Бельская Г.Н., Черепахин Д.И.
Опыт ведения пациентов с тревожным расстройством в реальной клинической практике 29

Пизова Н.В., Пизов А.В.
Бессонница у женщин в пери- и менопаузальном периодах и при некоторых соматических заболеваниях 38

Терапия боли

Мухаметзянова А.Х., Парфенов В.А.
Ошибки и оптимизация ведения пациентов с хронической люмбалгией: обсуждение на основе клинического наблюдения 47

Исайкин А.И., Вахнина Н.В., Шор Ю.М., Панасенко А.С., Исайкина О.Ю.
Ишемический инсульт как осложнение хлыстовой травмы шеи: клиническое наблюдение 54

Максимова М.Ю., Суанова Е.Т.
Краниоцервикалгии 64

Головачева А.А., Головачева В.А., Фатеева Т.Г.
Эффективность кинезиотерапии при головной боли напряжения и хронической неспецифической боли в спине: проспективное рандомизированное исследование 72

Нейродегенеративные заболевания

Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Германенко О.Ю.
Поздняя диагностика спинальной мышечной атрофии, первичные симптомы заболевания по данным реестра пациентов фонда «Семьи СМА» 80

Ревматология

Юдкина Н.Н., Невретдинов Т.И., Волков А.В.
Системная склеродермия, ассоциированная с легочной артериальной гипертензией: фокус на висцеральную форму болезни 87

Филатова Ю.С., Яльцева Н.В., Леонтьева Е.А.
Плейотропные эффекты терапии остеоартрита 96

medical council meditsinskiy sovet 2024 | Vol. 18 | No. 22
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

News, discoveries and events. 7

Cerebrovascular diseases

Kazakov S.D., Plotnikov D.M., Kanev A.F., Kamenskih E.M., Alifirova V.M.
Comparative analysis of the efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase and alteplase in bridging therapy of ischemic stroke 8

Neuropsychiatric disorders

Pizova N.V., Pizov A.V.
A depressed patient in outpatient settings 17

Aronov P.V., Belskaya G.N., Cherepakhin D.I.
The experience of managing patients with anxiety disorders in real clinical practice 29

Pizova N.V., Pizov A.V.
Insomnia in peri-menopausal and post-menopausal women and in some somatic diseases 38

Pain therapy

Mukhametzyanova A.Kh., Parfenov V.A.
Errors and optimization of management of patients with chronic lumbalgia: Discussion based on the clinical observation 47

Isaikin A.I., Vakhnina N.V., Shor Iu.M., Panasenko A.S., Isaykina O.Yu.
Ischemic stroke as a complication of whiplash injury to the neck: a clinical observation 54

Maksimova M.Yu., Souanova E.T.
Craniocevricalgia 64

Golovacheva A.A., Golovacheva V.A., Fateeva T.G.
Effectiveness of kinesiotherapy for tension-type headache and chronic non-specific back pain: A prospective randomized study 72

Neurodegenerative diseases

Artemyeva S.B., Papina Yu.O., Germanenko O.Yu.
Late diagnosis of spinal muscular atrophy, primary symptoms of the disease according to the patient registry of the SMA Families Foundation 80

Rheumatology

Yudkina N.N., Nevretdinov T.I., Volkov A.V.
Systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension: focus on the visceral form of the disease 87

Filatova Yu.S., Yaltseva N.V., Leontieva E.A.
Pleiotropic effects of osteoarthritis therapy 96

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-487

Оригинальная статья / Original article

Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы при этапной реперфузионной терапии ишемического инсульта

С.Д. Казаков[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-9818-5549, docstastomsk@gmail.com
Д.М. Плотников[1,2], https://orcid.org/0000-0002-5528-1634, dmarkych@gmail.com
А.Ф. Канев[1], https://orcid.org/0000-0001-9612-8815, alexkanev92@gmail.com
Е.М. Каменских[1], https://orcid.org/0000-0003-0814-8344, kamenskih.em@ssmu.ru
В.М. Алифирова[1], https://orcid.org/0000-0002-4140-3223, alifirova.vm@ssmu.ru

[1] Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2
[2] Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96

Резюме

Введение. Этапная реперфузионная терапия – основной метод лечения ишемического инсульта (ИИ) вследствие проксимальной окклюзии, эффективность которого зависит от быстроты его проведения. Увеличить скорость проведения системной тромболитической терапии (сТЛТ) и уменьшить задержку до механической тромбэкстракции (МТЭ) возможно за счет применения болюсных форм тромболитических препаратов.

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования неиммуногенной стафилокиназы по сравнению с алтеплазой при этапной реперфузионной терапии ИИ в реальной клинической практике регионального сосудистого центра (РСЦ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование сочетанного применения сТЛТ и МТЭ для лечения ИИ вследствие проксимальной окклюзии из регистра реперфузионной терапии РСЦ Томской областной клинической больницы (ТОКБ) с 2017 по 2023 г. В итоговый анализ вошли 49 пациентов, получивших неиммуногенную стафилокиназу, и 26 пациентов, получивших алтеплазу.

Результаты. Время между этапами реперфузионной терапии составило 92,0 [65,0–130,0] мин в группе неиммуногенной стафилокиназы и 35,0 [25,0–50,0] мин в группе алтеплазы ($p < 0,001$). Не выявлено межгрупповых различий по частоте развития симптомных геморрагических трансформаций (сГТ): 8,1% в группе неимуногенной стафилокиназы и 3,8% в группе алтеплазы ($p = 0,476$). Летальность в обеих группах достоверно не отличалась и составляла 30,6% и 26,9% соответственно. Благоприятный функциональный исход в группе неиммуногенной стафилокиназы наблюдался у 40,8% пациентов, в группе алтеплазы – у 23,1% ($p = 0,151$).

Заключение. Выявлена сопоставимая эффективность и безопасность неимунногенной стафилокиназы и алтеплазы в рамках этапной реперфузионной терапии. Применение неиммуногенной стафилокиназы ассоциировано с уменьшением времени между этапами реперфузионной терапии.

Ключевые слова: этапная реперфузионная терапия, геморрагическая трансформация, болюсный тромболитический препарат, системная тромболитическая терапия, терапевтическое окно

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда «Разработка прецизионного метода прогнозирования развития геморрагической трансформации после системной тромболитической терапии ишемического инсульта путем оценки активности нейровоспаления», соглашение №23-25-00342 от 17.01.2023.

Для цитирования: Казаков СД, Плотников ДМ, Канев АФ, Каменских ЕМ, Алифирова ВМ. Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы при этапной реперфузионной терапии ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2024;18(22):8–15. https://doi.org/10.21518/ms2024-487.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of the efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase and alteplase in bridging therapy of ischemic stroke

Stanislav D. Kazakov[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-9818-5549, docstastomsk@gmail.com
Denis M. Plotnikov[1,2], https://orcid.org/0000-0002-5528-1634, dmarkych@gmail.com
Alexander F. Kanev[1], https://orcid.org/0000-0001-9612-8815, alexkanev92@gmail.com
Ekaterina M. Kamenskih[1], https://orcid.org/0000-0003-0814-8344, kamenskih.em@ssmu.ru
Valentina M. Alifirova[1], https://orcid.org/0000-0002-4140-3223, alifirova.vm@ssmu.ru

[1] Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia
[2] Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia

© Казаков СД, Плотников ДМ, Канев АФ, Каменских ЕМ, Алифирова ВМ, 2024

Abstract

Introduction. Bridging therapy is the main method of treating ischemic stroke (IS) due to proximal occlusion, the effectiveness of which depends on the speed of its implementation. It is possible to increase the speed of systemic thrombolytic therapy (STT) and reduce the delay before mechanical thrombectomy (MT) by using bolus forms of thrombolytic drugs.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of using non-immunogenic staphylokinase compared to alteplase in bridging therapy of IS in real clinical practice of a regional stroke center (RSC).

Materials and methods. A retrospective study of the combined use of STT and MT for the treatment of IS due to proximal occlusion was conducted from the reperfusion therapy registry of the RSC of the Tomsk Regional Clinical Hospital from 2017 to 2023. The final analysis included 49 patients who received non-immunogenic staphylokinase and 26 patients who received alteplase.

Results. The time between the stages of bridging therapy was 92.0 [65.0–130.0] min in the non-immunogenic staphylokinase group and 35.0 [25.0–50.0] min in the alteplase group ($p < 0.001$). No intergroup differences were found in the incidence of symptomatic hemorrhagic transformation: 8.1% in the non-immunogenic staphylokinase group and 3.8% in the alteplase group ($p = 0.476$). Mortality in both groups did not differ significantly and was 30.6% and 26.9%, respectively. Favorable functional outcome was observed in 40.8% of patients in the non-immunogenic staphylokinase group and in 23.1% in the alteplase group ($p = 0.151$).

Conclusion. Comparable efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase and alteplase in the context of staged reperfusion therapy were revealed. The use of non-immunogenic staphylokinase is associated with a decrease in the time between the stages of bridging therapy.

Keywords: bridging therapy, hemorrhagic transformation, bolus thrombolytic drug, systemic thrombolytic therapy, therapeutic window

Funding: The work was performed with support of Russian Science Foundation grant for the development of a precision method capable of predicting haemorrhagic transformation by evaluating the neuroinflammatory activity after systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke (Agreement No. 23-25-00342 of January 17, 2023).

For citation: Kazakov SD, Plotnikov DM, Kanev AF, Kamenskih EM, Alifirova VM. Comparative analysis of the efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase and alteplase in bridging therapy of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):8–15. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-487.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) по-прежнему остается ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире. В 2020 г. в мировой популяции насчитывалось 68,16 млн человек, перенесших ИИ, и было зарегистрировано порядка 7,7 млн новых случаев заболевания [1, 2]. Смертность от ИИ в Российской Федерации составляет 175 случаев на 100 тыс. жителей, а первичная инвалидизация после перенесенного заболевания составляет 3,2 случая на 10 тыс. населения и занимает неизменное первое место в структуре инвалидности среди людей пожилого возраста [3]. Увеличение доли пожилого населения одновременно с уменьшением среднего возраста дебюта заболевания из-за распространения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции повышают актуальность обозначенной проблемы и диктуют необходимость разработки новых и совершенствования существующих способов прогнозирования и лечения ИИ [4, 5].

Скорейшее начало лечения после дебюта симптомов ИИ имеет решающее значение для достижения благоприятного исхода заболевания. В настоящее время единственными доступными методами реперфузионной терапиии являются системная тромболитическая терапия (сТЛТ) и механическая тромбэкстракция (МТЭ) либо их последовательная комбинация, получившая название этапной реперфузии или «мост-терапии» (bridging therapy). Согласно действующим российским («Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых»[1]) и международным клиническим рекомендациям, этапная реперфузия оптимальна для лечения ИИ вследствие проксимальной окклюзии по сравнению с изолированной МТЭ, так как позволяет достичь полной или частичной реканализации до начала эндоваскулярного вмешательства и тем самым уменьшить размер зоны ишемического повреждения [6, 7]. В свою очередь, снижение объема и плотности внутриартериального тромба после сТЛТ может облегчить его извлечение в ходе МТЭ [8]. Кроме того, сТЛТ эффективна при сопутствующей дистальной окклюзии мелкокалиберных артерий, недоступных для МТЭ [9].

Несомненно, важнейшим моментом, необходимым для достижения благоприятного исхода при этапной реперфузии, является отсутствие задержки времени между сТЛТ и МТЭ [10]. Применение алтеплазы требует расчета дозы тромболитика, а следовательно, измерения массы тела пациента и его последовательное (болюсное и инфузионное) введение на протяжении 1 ч [11]. Таким образом, существенное значение приобретают тромболитики, внутривенное введение которых осуществляется болюсно в универсальной терапевтической дозе вне зависимости от массы тела. Одним из таких тромболитиков является неиммуногенная стафилокиназа, представляющая собой рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы [12, 13]. С помощью неиммуногенной стафилокиназы возможно сокращение времени до начала сТЛТ и уменьшение общего

[1] Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2.

времени введения препарата, что способствует скорейшему старту МТЭ при неэффективности сТЛТ.

Целью настоящего клинического исследования (КИ) являлся сравнительный анализ эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы по сравнению с алтеплазой при этапной реперфузионной терапии ИИ в Региональном сосудистом центре (РСЦ) Томской областной клинической больницы (ТОКБ) с 2017 по 2023 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случаев комбинированного лечения ИИ из регистра реперфузионной терапии РСЦ ТОКБ с 2017 по 2023 г. КИ было одобрено локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России – заключение №9454 от 27 апреля 2023 г. Из регистра были отобраны данные 75 пациентов, которые в качестве специфического лечения ИИ в каротидном бассейне получили сТЛТ с последующей МТЭ, проведенные в соответствии с протоколом реперфузионной терапии [14]. В качестве тромболитика в РСЦ ТОКБ использовали алтеплазу (Актилизе®, Boehringer Ingelheim, Германия) и со второй половины 2022 г. – неиммуногенную стафилокиназу (МНН/химическое наименование – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, Фортелизин®, «СупраГен», Россия); для МТЭ применялись стент-ретриверы Solitaire®, Trevo®, аспирационная система Penumbra®.

Регистр содержал следующие параметры для оценки: пол, возраст, вид используемого тромболитика, тяжесть неврологического дефицита по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) перед реперфузионной терапией и на момент выписки, время от начала инсульта до поступления в стационар, время от поступления до вмешательства, количество проведенных койко-дней, выраженность ранних ишемических изменений по шкале Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), исход госпитализации и наличие геморрагической трансформации (ГТ) по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной через 24 ч после вмешательства. Для оценки исходов госпитализации были выделены 3 категории: 1) улучшение или благоприятный исход – снижение выраженности неврологического дефицита на ≥4 баллов по шкале NIHSS; 2) без эффекта – увеличение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS либо его снижение на <4 баллов; 3) смерть. Типы ГТ были определены в соответствии с Гейдельбергской классификацией, согласно которой выделяют геморрагический инфаркт 1-го и 2-го типа (ГИ-1 и ГИ-2), паренхиматозные гематомы 1-го и 2-го типа (ПГ-1 и ПГ-2), кровоизлияния вне зоны инфаркта или экстрааксиальные кровоизлияния [15]. Симптомная ГТ (сГТ) была классифицирована по критериям, установленным в исследовании ECASS III, как любая ГТ, выявленная при нейровизуализации, в сочетании с нарастанием неврологического дефицита по шкале NIHSS ≥4 баллов или летальным исходом в отсутствие других причин, обуславливающих ухудшение клинического состояния пациента [16].

Статистическая обработка

Статистический анализ данных и графическое представление результатов выполнены с применением языка программирования R. Использованы стандартные возможности языка и библиотеки dplyr, gplots, corrplot, ggstatsplot, rstatix, PairedData, ggpubr. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [IQR; Q1; Q3], качественные – в виде абсолютных чисел встречаемости показателя и его процентного соотношения. Для проверки соответствия полученных данных закону нормального распределения использовался тест Колмогорова – Смирнова, после чего первоначальная гипотеза была отвергнута, что потребовало применения методов непараметрического анализа. Для межгруппового сравнения количественных показателей использовался тест Манна – Уитни (Mann–Whitney U test). Для анализа изменения показателя между разными временными точками внутри одной группы использовали критерий Вилкоксона (Wilcoxon rank sum test for dependent variables). Для сравнения показателей, представленных в номинальных шкалах, использовался тест Хи-квадрат Пирсона (Pearson chi-square test). Во всех случаях в качестве критерия статистической значимости использовался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

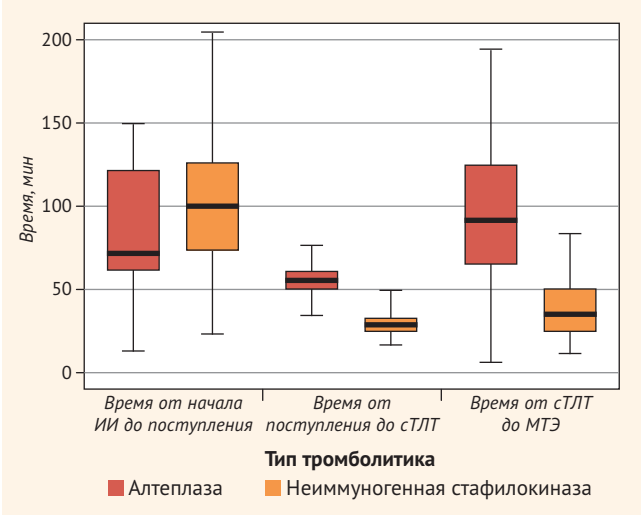
Из 75 пациентов, которым выполнили этапную реперфузионную терапию, 26 в качестве тромболитика получили алтеплазу и 49 неиммуногенную стафилокиназу. Подробно характеристика исследуемых групп представлена в *табл. 1*. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, оценке по шкале ASPECTS и времени от момента начала симптомов до поступления в стационар. У участников исследования в группе неиммуногенной стафилокиназы тяжесть неврологического дефицита перед началом сТЛТ была несколько больше, а время от поступления до начала введения тромболитика и время от начала сТЛТ до МТЭ ожидаемо меньше, чем в группе алтеплазы (*рис. 1*).

Оценка послереперфузионных характеристик не выявила межгрупповых различий в продолжительности госпитализации и тяжести неврологического дефицита на момент выписки, однако в обеих группах было зафиксировано значительное уменьшение выраженности неврологических симптомов при выписке по сравнению со значениями по шкале NIHSS при поступлении – с 17,0 [14,0–18,0] до 8,0 [3,0–15,0] балла в группе алтеплазы и с 20,0 [16,0–20,0] до 6,0 [3,0–16,0] балла в группе неиммуногенной стафилокиназы. При этом не выявлено значимых отличий в динамике снижения тяжести неврологического дефицита между группой алтеплазы -6,0 [-13,0…-1,0] и неиммуногенной стафилокиназы -6,5 [-15,0…-3,0].

Госпитальная летальность в группах была на одном уровне и составила 26,9% и 30,6% у пациентов, получивших алтеплазу и неиммуногенную стафилокиназу, соответственно. В группе неиммуногенной стафилокиназы наблюдали большую долю пациентов с улучшением показателей

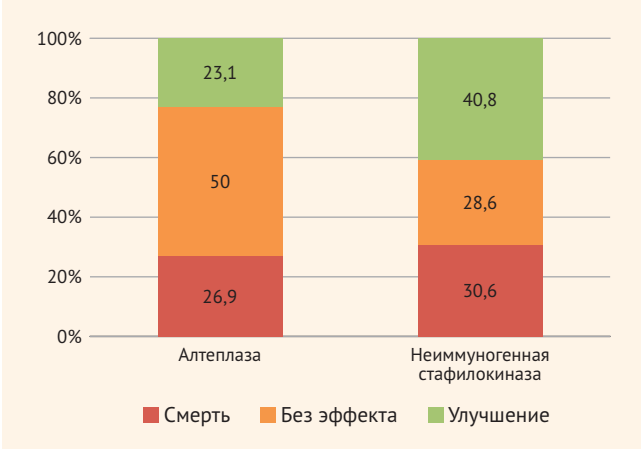
● ***Рисунок 1.*** Временные промежутки в рамках этапной реперфузионной терапии при использовании разных тромболитиков

● ***Figure 1.*** Time intervals within the reperfusion therapy using different thrombolytics



● ***Рисунок 2.*** Исходы госпитализации в зависимости от вида тромболитика для сТЛТ

● ***Figure 2.*** Hospitalization outcomes depending on the type of thrombolytic agent for STT



неврологического дефицита по шкале NIHSS на 4 балла и более (40,8%), чем в группе алтеплазы (23,1%), и наоборот, доля пациентов, не достигших благоприятного исхода, в группе неиммуногенной стафилокиназы была ниже, чем в группе алтеплазы (28,6% и 50,0% соответственно), хотя обозначенные различия и не были статистически значимыми (*табл. 1, рис. 2*).

При анализе безопасности препаратов не было установлено значимых отличий в частоте развития ГТ, частота которой составила 23,1% и 36,7% в группе алтеплазы и неиммуногенной стафилокиназы соответственно. В структуре ГТ у пациентов, получивших алтеплазу, преобладали ГИ-1 (4/6, 66,7%), а в группе неиммуногенной стафилокиназы – ГИ-2 (10/19, 52,6%). В свою очередь, не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий в частоте встречаемости сГТ: 3,8% в группе алтеплазы и 8,1% в группе неиммуногенной стафилокиназы. Единственный случай сГТ в группе алтеплазы был

● ***Таблица 1.*** Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от типа полученного тромболитика в рамках этапной реперфузионной терапии

● ***Table 1.*** Clinical and demographic characteristics of patients depending on the type of thrombolytic agent received

Показатель	Вид тромболитика		p
	Алтеплаза (n = 26)	Неиммуногенная стафилокиназа (n = 49)	
Возраст, медиана [IQR], лет	69,0 [63,0–76,0]	72,0 [63,0–79,0]	0,346
Пол, n (%) • Женский • Мужской	 14 (53,8%) 12 (46,2%)	 28 (57,1%) 21 (42,9%)	0,784
NIHSS до сТЛТ, медиана [IQR], балл	17,0 [14,0–18,0]	20,0 [16,0–20,0]	**0,018**
ASPECTS при поступлении, медиана [IQR], балл	10,0 [10,0–10,0]	10,0 [10,0–10,0]	0,974
Время от начала ИИ до поступления, медиана [IQR], мин	75,0 [60,0–115,0]	101,0 [78,0–125,0]	0,074
Время от поступления до сТЛТ, медиана [IQR], мин	57,5 [50,0–65,0]*	30,0 [25,0–35,0]&	**<0,001**
Время от сТЛТ до МТЭ, медиана [IQR], мин	92,0 [65,0–130,0]	35,0 [25,0–50,0]	**<0,001**
Время от поступления до МТЭ, медиана [IQR], мин	147,5 [125,0–190,0]	65,0 [55,0–85,0]	**<0,001**
Число койко-дней, медиана [IQR], сут.	12,5 [8,0–19,0]	12,0 [7,0–17,0]	0,455
NIHSS при выписке, медиана [IQR], балл	8,0 [3,0–15,0]	6,0 [3,0–16,0]	0,911
Частота геморрагической трансформации, n (%) ГИ-1 ГИ-2 ПГ-1 ПГ-2 Экстрааксиальные кровоизлияния	6 (23,1%) 4 (66,7%) 0 (0%) 0 (0%) 2 (33,3%) 0 (0%)	18 (36,7%) 4 (22,2%) 10 (52,6%) 2 (11,1%) 2 (11,1%) 0 (0%)	0,228
сГТ, n (%)	1 (3,8%)	4 (8,1%)	0,476
Исход госпитализации, n (%) • Смерть • Без эффекта • Улучшение	 7 (26,9%) 13 (50,0%) 6 (23,1%)	 15 (30,6%) 14 (28,6%) 20 (40,8%)	0,151

Примечание. ГИ-1 – геморрагический инфаркт 1-го типа; ГИ-2 – геморрагический инфаркт 2-го типа; ИИ – ишемический инсульт; МТЭ – механическая тромбэкстракция; ПГ-1 – паренхиматозная гематома 1-го типа; ПГ-2 – паренхиматозная гематома 2-го типа; сГТ – симптомная ГТ; сТЛТ – системная тромболитическая терапия; * – значение показателя рассчитано для 25 пациентов, у одного пациента ИИ с неизвестным временем начала (ночной инсульт); & – значение показателя рассчитано для 47 пациентов, у двух пациентов ИИ с неизвестным временем начала (ночной инсульт).

● ***Таблица 2.*** Частота выявленных локализаций проксимальной окклюзии, n (%)
● ***Table 2.*** Frequency of identified localizations of proximal occlusion, n (%)

Локализация	ВСА	М1-сегмент СМА	М2-сегмент СМА	М1- + М2-сегменты СМА	Тандемная окклюзия	p
Алтеплаза	4 (15,4%)	10 (38,5%)	5 (19,2%)	5 (19,2%)	2 (7,7%)	0,149
Неиммуногенная стафилокиназа	4 (8,2%)	19 (38,8%)	7 (14,2%)	4 (8,2%)	15 (30,6%)	

Примечание. ВСА – внутренняя сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия.

● ***Таблица 3.*** Распределение пациентов в соответствии со стандартными временными интервалами проведения этапов реперфузионной терапии, n (%)
● ***Table 3.*** Distribution of patients according to standard time intervals for reperfusion therapy, n (%)

Старт сТЛТ	0–4,5 ч	4,5–6 ч	>6 ч	Ночной ИИ	p
Алтеплаза	25 (96,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0,346
Неиммуногенная стафилокиназа	46 (93,9%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (4,1%)	
Старт МТЭ	**0–4,5 ч**	**4,5–6 ч**	**>6 ч**	**Ночной ИИ**	**p**
Алтеплаза	17 (65,4%)	6 (23,1%)	2 (7,7%)	1 (3,8%)	0,393
Неиммуногенная стафилокиназа	44 (89,8%)	3 (6,1%)	0 (0%)	2 (4,1%)	

Примечание. ИИ – ишемический инсульт; МТЭ – механическая тромбэкстракция; сТЛТ – системная тромболитическая терапия.

представлен ПГ-2, а четыре сГТ в группе неиммуногенной стафилокиназы – двумя ПГ-2, одной ПГ-1 и одним ГИ-2.

Исследуемые группы были сопоставимы по частоте выявленных локализаций окклюзий крупных артерий: самым распространенным вариантом расположения проксимальной окклюзии являлся М1-сегмент СМА (*табл. 2*). Также не было выявлено межгрупповых различий в распределении пациентов относительно стандартных временных интервалов проведения сТЛТ и МТЭ (*табл. 3*). Подавляющее большинство реперфузионных процедур были проведены в рамках базовых терапевтических окон: сТЛТ в пределах 4,5 ч и МТЭ в пределах 6 ч от начала ИИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты продемонстрировали, что этапная реперфузия при ИИ, как с использованием алтеплазы, так и неиммуногенной стафилокиназы, приводит к значимому регрессу неврологического дефицита. Несмотря на большую исходную тяжесть неврологического дефицита в группе неиммуногенной стафилокиназы, динамика снижения неврологических симптомов была соразмерна, что говорит о сопоставимой эффективности исследуемых тромболитических средств.

Использование тромболитиков с болюсным введением, не требующим расчета дозы препарата, особенно востребовано в условиях, когда кабинет КТ не оборудован устройствами для взвешивания пациентов и инфузионного введения лекарственных средств, что позволяет еще более существенно снизить задержку между этапами реперфузионной терапии. Действительно, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что возможность незамедлительного проведения сТЛТ с неиммуногенной стафилокиназой после нейровизуализации без дополнительной транспортировки пациентов в палату интенсивной терапии приводит к значительному уменьшению времени «от двери до иглы» с 57,5 [50,0–65,0] мин до 30,0 [25,0–35,0] мин) и более быстрому старту МТЭ (с 92,0 [65,0–130,0] мин до 35,0 [25,0–50,0] мин).

Уменьшение времени, необходимого для инициации и проведения сТЛТ, в совокупности с сокращением задержки между этапами реперфузионной терапии, вероятнее всего, было причиной смещения исходов среди выживших пациентов в сторону благоприятных в группе неиммуногенной стафилокиназы. Недостижение статистической значимости указанных отличий может быть объяснено изначально большей тяжестью неврологического дефицита у пациентов, получивших неиммуногенную стафилокиназу.

Необходимо добавить, что укорочение периода времени, необходимого для старта сТЛТ, помимо благоприятного влияния на исход заболевания, может увеличивать долю пациентов, которым возможно выполнение медикаментозной реперфузии в стандартном терапевтическом окне (4,5 ч). Данный факт косвенно подтверждается двукратным увеличением доли пациентов с ИИ, которым была выполнена сТЛТ в РСЦ ТОКБ, в 2023 г. по сравнению с 2017 г. Кроме того, снижение задержки перед эндоваскулярным вмешательством является важным аргументом в поддержку «мост-терапии» в рамках дискуссии о необходимости сТЛТ перед МТЭ при ИИ вследствие проксимальной окклюзии и изначальной доставки пациента в стационар с рентген-операционной [17–19].

В целом идея о совершенствовании сТЛТ путем применения тромболитических препаратов с болюсным введением возникла достаточно давно [20]. Так, в странах Европы и США применяется тенектеплаза, доклинические исследования которой начались еще в XX в., а возможность применения тромболитика в клинической практике была продемонстрирована в 2018 г. после опубликования результатов исследования EXTEND-IA TNK, впервые доказавшего его эффективность при ИИ в рамках этапной реперфузионной терапии [21, 22]. С 2019 г. тенектеплаза

рекомендована Американской кардиологической ассоциацией и Американской ассоциацией инсульта (AHA/ASA) как альтернатива алтеплазы для проведения сТЛТ в рамках этапной реперфузии, а в 2023 г. Европейское общество по борьбе с инсультом (ESO) рекомендовала ее применение всем пациентам с ИИ в первые 4,5 ч для сТЛТ вне зависимости от калибра пораженного сосуда [6, 7]. В настоящее время продолжаются клинические исследования тенектеплазы, направленные на определение целесообразности применения тромболитика за пределами стандартного терапевтического окна для сТЛТ [22–24].

В России единственным зарегистрированным болюсным препаратом для проведения сТЛТ при ИИ является неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин®), эффективность которой, сопоставимая с алтеплазой, была продемонстрирована в рандомизированном исследовании FRIDA [12, 25]. Однако неиммуногенная стафилокиназа обладает преимуществом, так как не требует взвешивания пациента (вводится в единой дозе 10 мг в течение 10 сек), в отличие от тенектеплазы, для которой необходим учет массы тела исходя из заявленной дозы 0,25 мг/кг. В пользу достоверности полученных результатов свидетельствует их согласованность с данными, полученными в реальной клинической практике РСЦ России в 2023-2024 гг. [26–30]. В ходе анализа госпитального регистра реперфузионной терапии Республики Татарстан были продемонстрированы уменьшение задержки времени от момента госпитализации пациента до начала МТЭ в группе неиммуногенной стафилокиназы (n = 25) по сравнению с алтеплазой (n = 25), а также равнозначная эффективность и безопасность препаратов в рамках «мост-терапии» [28]. В ходе КИ случаев применения неиммуногенной стафилокиназы (n = 100) при сТЛТ в РСЦ (г. Пермь) медианное время от «двери до игры» составило 17 [13,0–22,0] мин и было ассоциировано с меньшей частотой формирования очагов ишемии головного мозга и более выраженным регрессом неврологического дефицита по сравнению с алтеплазой (n = 100) [27].

Ограничения исследования

Ограничениями проведенного КИ являются ретроспективный дизайн, отсутствие в регистре данных о сопутствующей коморбидной патологии и информации о функциональном статусе пациентов с ИИ по шкале Рэнкина, состоянии пациентов после выписки и в отдаленном периоде, реканализационном статусе после этапной реперфузии в соответствии с модифицированной шкалой восстановления перфузии (Modified treatment in cerebral ischemia (mTICI)) вследствие возможного влияния данных факторов на результаты исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе исследования, продемонстрировали, что эффективность и безопасность применения неиммуногенной стафилокиназы в рамках этапной реперфузионной терапии у пациентов с ИИ сопоставимы с таковыми при использовании алтеплазы. Данные реальной клинической практики показывают, что значительная доля пациентов с ИИ после этапной реперфузии, проведенной с назначением неиммуногенной стафилокиназы для сТЛТ, достигает благоприятного клинического исхода при выписке из стационара с минимальным риском развития сГТ. Основным преимуществом неиммуногенной стафилокиназы перед алтеплазой является простота и удобство применения, позволяющие сократить время между сТЛТ и МТЭ в случае их совместного применения, что может способствовать улучшению исходов лечения. Кроме того, уменьшение времени, необходимого для старта и проведения сТЛТ, способно увеличить частоту применения этой методики в рамках стандартного терапевтического окна.

Поступила / Received 25.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2024
Принята в печать / Accepted 25.10.2024

Список литературы / References

1. Capirossi C, Laiso A, Renieri L, Capasso F, Limbucci N. Epidemiology, organization, diagnosis and treatment of acute ischemic stroke. *Eur J Radiol Open*. 2023;11:100527. https://doi.org/10.1016/j.ejro.2023.100527.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(8):e153–e639. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052.
3. Олейникова ТА, Титова АА, Евстратов АВ. Современное состояние и тенденции заболеваемости инфарктом мозга в России. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021;(2):522–535. https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-522-535.
Oleynikova TA, Titova AA, Evstratov AV. Current status and trends in the incidence of cerebral infarction in Russia. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(2):522–535. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-522-535.
4. Béjot Y, Bailly H, Graber M, Garnier L, Laville A, Dubourget L et al. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2019;52(1-2):78–85. https://doi.org/10.1159/000492820.
5. Bukhari S, Yaghi S, Bashir Z. Stroke in Young Adults. *J Clin Med.* 2023;12(15):4999. https://doi.org/10.3390/jcm12154999.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344–e418. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211.
7. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2023;8(1):8–54. https://doi.org/10.1177/23969873221150022.
8. Goyal M, Kappelhof M, McDonough R, Ospel JM. Secondary Medium Vessel Occlusions. *Stroke.* 2021;52(3):1147–1153. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032799.
9. Gauberti M, Martinez de Lizarrondo S, Vivien D. Thrombolytic strategies for ischemic stroke in the thrombectomy era. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1618–1628. https://doi.org/10.1111/jth.15336.
10. Zhu F, Gauberti M, Marnat G, Bourcier R, Kyheng M, Labreuche J et al. Time from I.V. Thrombolysis to Thrombectomy and Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol.* 2021;89(3):511–519. https://doi.org/10.1002/ana.25978.
11. Nair R, Wagner AN, Buck BH. Advances in the management of acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol.* 2023;36(2):147–154. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001136.
12. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Шамалов НА, Яровая ЕБ, Семенов МП, Семенов АМ и др. Неиммуногенная стафилокиназа – новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта

(результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(7):56–65. https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156.
GusevEI, Martynov MYu, Shamalov NA, Yarovaya EB, Semenov MP, Semenov AM et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(7):56–65. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156.
13. Марков ВА, Дупляков ДВ, Константинов СЛ, Клейн ГВ, Аксентьев СБ, Платонов ДЮ и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(11):110–116. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, Klein GV, Aksentev SB, Platonov DYu et. al. Fortelyzin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(11):110–116. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
14. Шамалов НА, Хасанова ДР, Стаховская ЛВ, Вознюк ИА, Янишевский СН, Виноградов ОИ и др. *Протокол реперфузионной терапии острого ишемического инсульта.* 2019. 39 с. Режим доступа: https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol_14_12_18_isprav.pdf.
15. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke.* 2015;46(10):2981–2986. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010049.
16. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317–1329. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656.
17. Du H, Lei H, Ambler G, Fang S, He R, Yuan Q et al. Intravenous Thrombolysis Before Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(23):e022303. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022303.
18. Zheng W, Lei H, Lin X, Liu N, Tang Y, Wu J et al. Intravenous thrombolysis prior to endovascular treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022;43(10):5993–6002. https://doi.org/10.1007/s10072-022-06233-2.
19. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol.* 2019;86(3):395–406. https://doi.org/10.1002/ana.25544.
20. Miller SE, Warach SJ. Evolving Thrombolytics: from Alteplase to Tenecteplase. *Neurotherapeutics.* 2023;20(3):664–678. https://doi.org/10.1007/s13311-023-01391-3.
21. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1573–1582. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405.
22. Wang L, Hao M, Wu N, Wu S, Fisher M, Xiong Y. Comprehensive Review of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(9):e031692. https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031692.
23. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):418–429. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00519-1.
24. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol.* 2022;85(5):349–366. https://doi.org/10.1159/000525822.
25. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, Shamalov NA, Semenov MP, Gerasimets EA et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4·5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):721–728. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
26. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Крапивин С. Опыт применения неиммуногенной стафилокиназы для внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Медицинский совет.* 2023;17(3):24–29. https://doi.org/10.21518/ms2023-057.
Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S. Experience with non-immunogenic staphylokinase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):24–29. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-057.
27. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Крапивин С, Астанин ПВ. Сравнение эффективности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы для внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(7):139–144. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139.
Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S, Astanin PV. Comparison of the effectiveness of non-immunogenic staphylokinase and alteplase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2024;124(7):139–144. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139.
28. Володюхин МЮ, Подшивалов ИА, Хасанова ДР, Демин ТВ, Загидуллин БИ, Мухамадиева ЮС и др. Безопасность и эффективность применения Фортелизина при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидном бассейне. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2023;17(1):17–24. https://doi.org/10.25512/DIR.2023.17.1.02.
Volodyukhin MYu, Podshivalov IA, Khasanova DR, Demin TV, Zagidullin BI, Mukhamadieva YuS et al. Safety and efficacy of Fortelizin in staged reperfusion therapy for acute ischemic stroke in the carotid basin. *Diagnosticheskaya i Interventsionnaya Radiologiya.* 2023;17(1):17–24. (In Russ.) https://doi.org/10.25512/DIR.2023.17.1.02.
29. Алашеев АМ, Ланцова ЕВ, Третьяков ДА. Эффективность и безопасность применения неиммуногенной стафилокиназы в терапии пациентов с ишемическим инсультом в условиях реальной клинической практики в Свердловской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(7):74–79. https://doi.org/10.17116/jnevro202312307174.
Alasheev AM, Lantsova EV, Tretyakov DA. Efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase in the ischemic stroke in real-world clinical practice in the Sverdlovsk region. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(7):74–79. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202312307174.
30. Казаков СД, Плотников ДМ, Павлушкина ДА, Канев АФ, Каменских ЕМ, Алифирова ВМ. Опыт реперфузионной терапии ишемического инсульта в региональном сосудистом центре. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(5):52–59. https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-5-52-59.
Kazakov SD., Plotnikov DM., Pavlushkina DA., Kanev AF., Kamenskikh EM., Alifirova VM. Experience of reperfusion therapy of ischemic stroke in the Regional Stroke Center. *Russian Neurological Journal.* 2023;28(5):52–59. (In Russ.) https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-5-52-59.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.Д. Казаков, В.М. Алифирова**
Концепция и дизайн исследования – **С.Д. Казаков, Д.М. Плотников**
Написание текста – **С.Д. Казаков, Д.М. Плотников, Е.М. Каменских**
Сбор и обработка материала – **С.Д. Казаков, Д.М. Плотников**
Обзор литературы – **С.Д. Казаков, Д.М. Плотников**
Анализ материала – **С.Д. Казаков, Д.М. Плотников, Е.М. Каменских, А.Ф. Канев**
Статистическая обработка – **С.Д. Казаков, А.Ф. Канев**
Редактирование – **С.Д. Казаков, Д.М. Плотников, Е.М. Каменских, В.М. Алифирова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.Д. Казаков, Д.М. Плотников, А.Ф. Канев, Е.М. Каменских, В.М. Алифирова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Stanislav D. Kazakov, Valentina M. Alifirova**
Study concept and design – **Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov**
Text development – **Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov, Ekaterina M. Kamenskih**
Collection and processing of material – **Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov**
Literature review – **Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov**
Material analysis – **Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov, Ekaterina M. Kamenskih, Alexander F. Kanev**
Statistical processing – **Stanislav D. Kazakov, Alexander F. Kanev**
Editing – **Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov, Ekaterina M. Kamenskih, Valentina M. Alifirova**
Approval of the final version of the article – **Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov, Alexander F. Kanev, Ekaterina M. Kamenskih, Valentina M. Alifirova**

Информация об авторах:

Казаков Станислав Дмитриевич, ассистент научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований», Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; врач-невролог регионального сосудистого центра, Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96; docstastomsk@gmail.com
Плотников Денис Маркович, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; врач-невролог кабинета эпидемиологического мониторинга и профилактики регионального сосудистого центра, Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96; dmarkych@gmail.com
Канев Александр Федорович, начальник отдела наукометрии и сопровождения публикаций, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; alexkanev92@gmail.com
Каменских Екатерина Михайловна, ассистент научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований», Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; kamenskih.em@ssmu.ru
Алифирова Валентина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; alifirova.vm@ssmu.ru

Information about the authors:

Stanislav D. Kazakov, Assistant of the Living Laboratory of Population Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Neurologist of the Regional Stroke Center, Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; docstastomsk@gmail.com
Denis M. Plotnikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Neurologist of the Monitoring Department of Regional Stroke Center, Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; dmarkych@gmail.com
Alexander F. Kanev, Head of the Department of Scientometrics and Publication Support, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; alexkanev92@gmail.com
Ekaterina M. Kamenskih, Assistant of the Living Laboratory of Population Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; kamenskih.em@ssmu.ru
Valentina M. Alifirova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; alifirova.vm@ssmu.ruw

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-533

Обзорная статья / Review article

Пациент с депрессией на амбулаторном приеме

Н.В. Пизова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов[2], 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

Депрессия является клинически значимой и растущей проблемой общественного здравоохранения. Она представляет собой значительное глобальное бремя болезней, и ее распространенность неуклонно растет с годами, затрагивая различные демографические группы. Для депрессивного расстройства характерны плохое настроение, упадок сил, грусть, бессонница, неумение радоваться жизни. В условиях амбулаторного приема до трети пациентов с депрессивными симптомами могут иметь сопутствующее заболевание. Множество различных заболеваний были связаны с депрессивными симптомами. Сердечно-сосудистые, метаболические, воспалительные, онкологические и неврологические расстройства связаны с повышенным риском депрессии потенциально из-за хронического воспаления, нейрохимической дисрегуляции, а также эмоциональных и социальных проблем. Поскольку различные препараты могут приводить к депрессивным симптомам, анамнез пациента должен включать оценку использования таких препаратов. Врачи первичной медико-санитарной помощи играют важную роль в распознавании и лечении депрессии. Рекомендуется проводить скрининг депрессии у всех взрослых пациенток в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Существуют общие рекомендации относительно начального лечения депрессивного расстройства легкой и умеренной степени тяжести у взрослых. При легкой депрессии первоначальное предпочтение следует отдавать психотерапии и мониторингу симптомов, а в случаях недостаточного улучшения следует применять фармакотерапию. Психотерапию, фармакотерапию или их комбинацию следует рассматривать при умеренной депрессии. Консультация психиатра должна быть рекомендована при тяжелой депрессии и срочно для любого пациента с психотическими симптомами или суицидальными мыслями и поведением. Антидепрессанты являются основными препаратами для лечения депрессии. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина считаются препаратами первой линии лечения депрессии.

Ключевые слова: депрессия и депрессивные симптомы, сердечно-сосудистые, метаболические, онкологические, неврологические заболевания, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, флувоксамин

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Пациент с депрессией на амбулаторном приеме. *Медицинский совет*. 2024;18(22):17–26. https://doi.org/10.21518/ms2024-533.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A depressed patient in outpatient settings

Nataliia V. Pizova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov[2], 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

Depression is a clinically significant and growing public health issue. As a major global disease burden, its prevalence has been steadily increasing over the years, affecting different demographic groups. Depressive disorder is characterized by a low mood, loss of strength, sadness, insomnia, and inability to feel pleasure. In outpatient settings, up to one-third of patients with depressive symptoms may have a comorbidity. Many different diseases have been associated with depressive symptoms. Cardiovascular, metabolic, inflammatory, oncological, and neurological disorders are associated with an increased risk of depression, potentially due to chronic inflammation, neurochemical dysregulation, and emotional and social issues. As different drugs can cause depressive symptoms, the patient's medical history should include an assessment of the use of such drugs. Primary care physicians play an important role in identifying and treating depression. It is recommended to perform depression screening in all adult female patients in primary care facilities. There are general recommendations for the initial treatment of mild to moderate depressive disorder in adults. In mild depression, initial preference should be given to psychotherapy and symptom monitoring, and if improvement is insufficient, pharmacotherapy is to be used.

© Пизова НВ, Пизов АВ, 2024

Psychotherapy, pharmacotherapy or a combination of both should be considered for patients with moderate depression. Psychiatric consultation is recommended for patients with severe depression and urgently for any patient with psychotic symptoms or suicidal thoughts and behaviour. Antidepressants are the basic therapy for depression. Selective serotonin reuptake inhibitors are considered the first-line drugs to treat depression.

Keywords: depression and depressive symptoms, cardiovascular, metabolic, oncological, neurological diseases, selective serotonin reuptake inhibitors, fluvoxamine

For citation: Pizova NV, Pizov AV. A depressed patient in outpatient settings. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):17–26. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-533.

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

ВВЕДЕНИЕ

Значительная часть амбулаторных пациентов испытывает депрессию или депрессивные симптомы. Депрессия является одним из наиболее распространенных сопутствующих состояний при многих хронических заболеваниях, включая рак, сердечно-сосудистые, метаболические, воспалительные и неврологические расстройства. Действительно, распространенность депрессии в этих группах пациентов часто значительно выше, чем в общей популяции, и на депрессию приходится значительная часть психосоциального бремени этих расстройств. Многие факторы могут способствовать возникновению коморбидной депрессии.

Депрессия – это расстройство настроения, вызывающее стойкое чувство грусти и потерю интереса, связанное со снижением качества жизни, сопутствующими заболеваниями и более высокой смертностью [1]. Это расстройство связано с возрастающей экономической нагрузкой на систему здравоохранения [2], но оно также связано с косвенными издержками из-за снижения производительности труда, а также из-за сопутствующих заболеваний [3]. Распространенность депрессивных симптомов у людей среднего и пожилого возраста в США, Европе и Корее составляет 9,2; 20,3 и 19,2% соответственно [4]. Примечательно, что распространенность депрессии или депрессивных симптомов выше у пациентов с различными заболеваниями, чем у населения в целом [3].

Многие предыдущие исследования были сосредоточены на депрессии и депрессивных симптомах в стационарных условиях, однако психические расстройства у амбулаторных пациентов в значительной степени недооцениваются [3]. Так, по результатам метаанализа 83 исследований с участием в общей сложности 41 344 человек распространенность депрессии или депрессивных симптомов среди амбулаторных пациентов составила 27,0%, варьируя от 17,0 до 53,0% [3]. Самые высокие оценки распространенности депрессии и/или депрессивных симптомов были получены в исследованиях амбулаторных пациентов из отоларингологических клиник (53,0%), за ними следуют дерматологические клиники (39,0%) и неврологические клиники (35,0%). Для медицинских работников важно выявлять изменения психического состояния у амбулаторных пациентов, поскольку психические состояния могут влиять на отношения между врачом и пациентом и на удовлетворенность пациентов медицинским обслуживанием.

ДЕПРЕССИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и другие заболевания сердца и кровеносных сосудов, остаются основной причиной смертности во всем мире [5]. Депрессия коморбидна ИБС, встречаясь среди пациентов с ИБС в два-три раза чаще, чем в общей популяции. Распространенность депрессии составляет 15–30% у пациентов с ИБС, бывает примерно в два раза чаще у женщин, чем у мужчин, особенно у молодых женщин после острого инфаркта миокарда (ИМ) [6]. Метаанализ исследований, проведенных в 10 странах, в которых приняли участие 12 315 пациентов с ИМ, показал распространенность депрессии от 9,17 до 65,88%. Совокупная распространенность депрессии среди пациентов с ИМ составила 28,70% [7]. Накопленные данные показывают, что депрессия является одной из наиболее распространенных психологических реакций после ИМ, которая может не только привести к ухудшению качества жизни в долгосрочной перспективе, но и вызвать повышенную смертность среди этих пациентов [8, 9]. Были предложены различные биологические и поведенческие механизмы для объяснения взаимосвязи между депрессией и острым коронарным синдромом (ОКС), включая воспаление, вегетативную дисфункцию, реактивность тромбоцитов, функцию эндотелия, нейроэндокринные нарушения, факторы образа жизни и другие неизменяемые факторы риска [10]. С накоплением доказательств корреляции между депрессией и ОКС, Американская кардиологическая ассоциация (АНА) заявила в 2014 г., что депрессия является независимым фактором риска развития ОКС. Это было основано на обширном обзоре 53 публикаций и четырех метаанализов [11]. Опираясь на эти выводы, следует отметить, что ранняя оценка депрессии среди пациентов с ИБС является обязательной, и необходимо проведение эффективных психологических вмешательств для пациентов с депрессией.

Сахарный диабет (СД) является серьезной проблемой современного здравоохранения. За последние 3 десятилетия число людей с СД во всем мире увеличилось в четыре раза, и СД занимает 9-е место среди ведущих причин смерти. В настоящее время СД страдает примерно 1 из 11 взрослых во всем мире, 90% из которых имеют СД 2-го типа [12]. По оценкам, в период с 2010 по 2030 г. число взрослых с СД увеличится на 69% в развивающихся странах

и на 20% – в развитых странах [13]. Одним из основных заболеваний, часто сосуществующих с СД, является депрессия [14]. В исследованиях отмечено, что клинически значимая депрессия присутствует у 1 из каждых 4 человек с СД 2-го типа [15]. Метаанализ показал увеличение риска возникновения депрессии на 24% у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с пациентами без диабета [16]. Другие исследования выявили, что около 20–30% пожилых пациентов с СД страдают от клинической депрессии, и около 10% из них имеют большое депрессивное расстройство [17]. Также показано, что люди в возрасте 40 лет с СД имели в 2 раза более высокую распространенность депрессии по сравнению с людьми без диабета соответствующего возраста [18].

Взаимосвязь между депрессией и СД до конца не изучена, но ясно, что депрессия оказывает неблагоприятное влияние на течение СД, а осложнения СД могут увеличить риск развития депрессии. Эта ассоциация в первую очередь обусловлена соматически-аффективными симптомами депрессии [15]. Кроме того, сосуществующая депрессия при СД также увеличивает риск развития диабетических осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия, невропатия, сексуальная дисфункция и макрососудистые заболевания [15, 19]. У пациентов с СД депрессия препятствует хорошему контролю гликемии. Кроме того, плохой гликемический контроль может негативно влиять на настроение и тем самым усиливать связь между СД и депрессией [19]. Депрессия является заметным фактором, способствующим развитию деменции и когнитивных нарушений у людей с СД [20, 21].

Явные механизмы, лежащие в основе коморбидности СД и депрессии, сложны. Недавнее внимание к патофизиологии, лежащей в основе СД с депрессией, было сосредоточено на резистентности к инсулину, окислительном стрессе и воспалении. Например, высокая резистентность к инсулину у пациентов с СД 2-го типа имела тесную связь с депрессивными симптомами [22]. Кроме того, у пациентов с СД и депрессивным расстройством был обнаружен более высокий индекс системного иммунного воспаления [23]. Также выявлено, что структура и функция мозга, нейрогенез, нейротрофический фактор мозга, а также метаболизм глюкозы и липидов участвуют в патофизиологии коморбидности [24].

Артериальная гипертензия (АГ) поражает каждого третьего взрослого человека во всем мире [25]. Основываясь на обширном шведском регистре населения, Y.K. Sandström et al. недавно показали, что у людей с диагнозом «АГ» также чаще диагностируется депрессия, чем у людей без АГ [26]. По результатам последних исследований среди пациентов с АГ депрессивные симптомы встречаются от 39,8 до 51,8–58,1% [27].

Широкий спектр ранее опубликованных исследований был посвящен взаимодействию между АГ и депрессией. Большинство из этих исследований пришли к выводу, что АГ и депрессивное расстройство имеют двунаправленное взаимодействие: пациенты с АГ более склонны к развитию депрессии и, наоборот, пациенты с депрессией имеют повышенный риск развития АГ [26, 28]. В качестве доказательства можно привести метаанализ 41 исследования с включением 30 796 пациентов с АГ, в котором выявлено, что 26,8% из них страдают депрессией, а еще одно исследование, включающее 22 367 участников, показало, что депрессия значительно увеличивает риск развития АГ [29, 30]. Результаты другого метаанализа с участием 29 694 пациентов с АГ показали, что женский пол, низкий уровень образования, проживание в сельской местности, сопутствующие заболевания, выраженная степень АГ, плохое качество сна, ограничение физической активности, употребление алкоголя, низкая социальная поддержка, одинокое проживание, стрессовые события и длительное течение заболевания были факторами риска депрессии в этой популяции [31]. В метаанализе 27 рандомизированных клинических испытаний комбинированное лечение депрессии и АГ значительно улучшило контроль артериального давления [32]. Кроме того, комбинированное лечение повысило эффективность антигипертензивной терапии и улучшило приверженность к антигипертензивным препаратам [32, 33].

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенной формой воспалительного ревматологического заболевания, поражающей 0,5–1% населения и приводящей к серьезным социально-экономическим последствиям [34]. Пациенты с РА обычно демонстрирует высокую распространенность депрессии, что является критическим фактором в плохом прогнозе заболевания [35]. Метаанализ с участием 13 189 человек с РА показал, что распространенность депрессивного расстройства составляет 16,8% [36]. Недавние исследования выявили тесную связь между возникновением депрессии и высокой активностью РА [34].

Хотя основные механизмы остаются неясными, несколько факторов могут объяснить развитие депрессии у пациентов с РА. Во-первых, РА сопровождается активацией системных воспалительных реакций, что приводит к образованию множества провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкин-6 (IL-6). Провоспалительные цитокины способны стимулировать микроглию в центральной нервной системе (ЦНС), высвобождая значительное количество воспалительных факторов и вызывая неврологические нарушения, которые в конечном итоге приводят к возникновению депрессии. Во-вторых, РА может вызывать хроническую боль, которая действует как стрессор, стимулируя нервную систему и вызывая изменения в синаптической пластичности, в конечном итоге способствуя депрессии. Наконец, деформация суставов при РА может серьезно препятствовать повседневному и социальному функционированию пациентов, тем самым в некоторой степени увеличивая вероятность развития депрессивных симптомов [37]. Эффективное лечение депрессии способствует снижению восприятия боли пациентами с РА и улучшению качества их жизни [38].

ДЕПРЕССИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Диагноз рака может оказывать огромное влияние на психическое здоровье, а распространенность депрессии и тревоги среди людей с онкологическими заболеваниями очень высока [39]. Достижения в области раннего

выявления рака и совершенствование методов его лечения означают, что в настоящее время люди с онкологическим заболеванием живут дольше. Общее число людей, которые живут в течение 5 лет после постановки диагноза рака, оценивалось в 43,8 млн в 2018 г. для 36 видов рака в 185 странах [40]. Расстройства депрессивного спектра, включая большую депрессию, персистирующую депрессию, малую и субсиндромальную депрессию и другие формы депрессивных состояний, являются одними из наиболее распространенных психиатрических заболеваний у онкологических больных, затрагивая до 60% пациентов [41]. Тем не менее депрессия у онкологических больных до сих пор довольно часто остается невыявленной в клинической практике. Среди пожилых людей, у которых заболеваемость как депрессией, так и раком выше, эта проблема еще более очевидна [42]. Депрессия у людей с онкологическим заболеванием обычно возникает в результате сложного взаимодействия индивидуальных, социальных, связанных с заболеванием и лечением факторов риска [43]. Факторами риска развития депрессии у онкологических больных может быть реакция на тяжелый диагноз и предстоящее ухудшение состояния здоровья, а также метаболические и эндокринные изменения, хроническая боль и обширные хирургические вмешательства как дополнительные способствующие факторы [44]. Кроме того, появляется все больше доказательств того, что более высокая нагрузка на опухолевые клетки и разрушение тканей, связанное с лечением, связаны с повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, может увеличить риск развития депрессии [43]. Депрессия связана со снижением приверженности к лечению рака, увеличением частоты и тяжести субъективных побочных эффектов противораковых препаратов, а также повышенным риском смерти от рака, ССЗ, внешних травм и самоубийств [45].

На амбулаторном этапе скрининг на тревожность и депрессию у пациентов с онкологическим заболеванием имеет важное значение, поскольку эти случаи редко выявляются хирургами или онкологами. При отсутствии лечения депрессия может иметь серьезные негативные последствия для выздоровления пациентов с онкологическим заболеванием, оказывая влияние на их физическое, психологическое и социальное функционирования. Фактом является то, что большое количество онкологических пациентов с депрессией не получают надлежащего лечения антидепрессантами. Это подтверждается в недавно опубликованном отчете J. Walker et al. [46], которые показали, что 1 130 (73%) из 1 538 онкологических пациентов с депрессией не получали эффективного лечения. M.J. Fisch et al. [47] отметили, что среди 3 106 амбулаторных онкологических пациентов с депрессией только четверть принимала антидепрессанты.

ДЕПРЕССИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием во всем мире и характеризуется прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов в черной субстанции головного мозга, приводящей к характерным двигательным симптомам, таким как тремор, брадикинезия, ригидность и постуральная неустойчивость. В дополнение к этим моторным симптомам, БП также связана с широким спектром немоторных симптомов, включая, депрессию, тревогу, когнитивные нарушения, нарушения сна и вегетативную дисфункцию [48]. Сложное взаимодействие между моторными и немоторными симптомами при БП значительно влияет на качество жизни больных. Депрессия, например, отмечается примерно в 35–50% случаев БП и связана с повышением инвалидности, ухудшением качества жизни [48]. В нескольких исследованиях была продемонстрирована повышенная распространенность депрессии до клинического начала БП, что позволяет предположить, что психологические реакции могут быть не только следствием двигательных симптомов [49]. Несколько нейробиологических данных показали, что депрессия при БП может быть обусловлена не только серотонинергическими дефектами, но и снижением иннервации дофамина и норадреналина в лимбической системе и стриатуме [50]. Более молодой возраст начала заболевания, женский пол, более низкий уровень образования, более длительная продолжительность заболевания, тяжесть заболевания, более высокие стадии болезни по шкале Хена – Яра ассоциировались с депрессией у пациентов с БП [51].

Рассеянный склероз (РС) является хроническим, воспалительным, демиелинизирующим и нейродегенеративным заболеванием ЦНС и основной причиной неврологической инвалидности у молодых людей. Его распространенность и заболеваемость растут, и, по оценкам, во всем мире насчитывается более 2,8 млн случаев [52]. При РС депрессия встречается в 3–10 раз чаще, чем в общей популяции [53]. Недавний метаанализ 58 исследований сообщил о распространенности клинической депрессии на уровне 30,5% [54]. Патогенез депрессивных симптомов, связанных с РС, является многофакторным. Генетические и иммунологические нарушения могут способствовать появлению депрессии у пациентов с РС [55]. Структурные и функциональные аномалии головного мозга, особенно с участием лобно-височной и лимбической коры, также связаны с наличием и ухудшением депрессии у пациентов с РС [56]. Исследования показали, что у пациентов с РС, испытывающих психоневрологические симптомы, часто наблюдаются изменения как в сером, так и в белом веществе мозга [57]. Кроме того, A.M. Alswat et al. обнаружили, что низкий доход и безработица взаимосвязаны и потенциально могут способствовать распространенности большой депрессии и генерализованного тревожного расстройства у лиц с РС и/или являются следствием осложнений РС [58]. Депрессивные симптомы обычно связаны с прогрессирующим течением РС, что приводит к тяжелым последствиям для когнитивных способностей и ухудшению физической активности [56]. Нейропсихиатрические симптомы часто отмечаются у пациентов с РС, среди них наиболее часто встречаются когнитивные нарушения, клиническая депрессия и тревожность. Эти симптомы могут развиться еще до постановки диагноза

«РС» [59], и, следовательно, ранняя диагностика имеет решающее значение для предотвращения осложнений.

Постинсультная депрессия (ПИД) признана наиболее распространенным нервно-психическим осложнением после инсульта [60]. Ее симптомы развиваются в течение трех-шести месяцев после инсульта и встречаются у 20–65% пациентов с инсультом [61]. В метаанализе M.L. Hackett et al. выявили депрессии у 33% пациентов через год после инсульта, у 25% – в течение одного-пяти лет после инсульта и у 23% – через пять лет после инсульта [62]. Исследование Canadian Stroke Best Practices показало, что все люди, перенесшие инсульт, подвержены высокому риску развития ПИД [63]. Пациенты с ПИД имеют большую зависимость в повседневной жизни и меньшую мотивацию к реабилитации [64, 65]. Точная патофизиология ПИД неизвестна. Механизмы развития ПИД включают дисфункцию моноаминов, глутаматергических систем и оси «кишечник – мозг», эксайтотоксичность, нейровоспаление, дисрегуляции системы HLA и др. [66]. Возможные факторы риска ПИД, которые были изучены, включают генетические факторы, демографические факторы, усталость, когнитивные и функциональные нарушения, а также психиатрический анамнез. Кроме того, данные убедительно свидетельствуют о том, что характеристики инсульта и расположение поражения могут способствовать развитию ПИД [67].

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и поражает людей всех возрастов, рас, социальных классов и географических регионов. В исследовании K.M. Fiest et al. общая распространенность эпилепсии в течение жизни составила 7,60 на 1000 населения [68]. Коморбидные психические состояния наиболее распространены среди пациентов с эпилепсией по сравнению с общей популяцией, что позволяет предположить, что психические заболевания часто сопровождают диагноз эпилепсии или даже предшествуют началу заболевания. Более того, наиболее распространенным межприступным психическим заболеванием при эпилепсии является депрессия [69]. Несмотря на то что депрессия является частым психическим заболеванием у лиц с эпилепсией, ее распространенность часто недооценивается. Эти данные кажутся особенно тревожными, если учесть, что некоторые исследования, сообщающие о депрессии, могут усугублять симптомы, связанные с эпилепсией (например, усталость, стресс, проблемы со сном) и препятствовать положительным результатам лечения эпилепсии [69]. Систематические данные свидетельствуют о том, что общая распространенность депрессии составляет 22,9–23,1% [70], а распространенность большой депрессии в течение жизни колеблется от 8 до 48% у пациентов с эпилепсией [71]. В нескольких эпидемиологических исследованиях были выявлены факторы риска, потенциально связанные с возникновением депрессии у пациентов с эпилепсией, а именно: преклонный возраст, женский пол, низкий уровень образования, безработица, плохая приверженность противоэпилептическому лечению, комбинированная терапия, стигматизация и тревожность [72].

Взаимосвязь между депрессией, тревогой и эпилепсией сложна и остается недооцененной. Более того, считается, что неспособность распознать эти коморбидные психические расстройства связана со снижением качества жизни, увеличением частоты приступов и более высокими показателями лекарственно-рефрактерной эпилепсии и самоубийств [73].

Основные механизмы, объясняющие связь между эпилепсией и депрессией, подчеркивают вклад как биологических, так и психосоциальных факторов [69]. Множественные факторы способствуют повышенному риску депрессии у пациентов с эпилепсией. Наиболее часто исследуемые включают генетические, нейрохимические, анатомические, неврологические и ятрогенные факторы [74]. Также показано наличие биологических детерминант взаимосвязи депрессии и эпилепсии (например, уменьшение гиппокампа), полученное при нейровизуализации и в нейробиологических исследованиях, аналогичным образом сообщалось о влиянии психологических переменных (например, стигматизация, стратегии преодоления) в патогенезе депрессии при эпилепсии. Эпидемиологические исследования подтверждают двунаправленную связь между эпилепсией и депрессией, поскольку депрессия может не только возникать одновременно с эпилепсией и следовать за ее началом, но и увеличивать риск развития этого заболевания. В целом эти данные, по-видимому, предполагают лежащую в основе общую нейробиологическую основу [69]. Потенциальные факторы риска, связанные с депрессией при эпилепсии, можно разделить следующим образом: социально-демографические (например, возраст, пол), противосудорожные препараты (например, тип противоэпилептического препарата, моно- и политерапия), специфические для эпилепсии характеристики (например, тип и частота приступов, возраст начала эпилепсии) и психосоциальные переменные [75]. Кроме того, широко признано существование общих патологических механизмов как при эпилепсии, так и при психических расстройствах (например, нейровоспаление, аберрантный нейрогенез, дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушения в работе нейротрансмиттеров, черепно-мозговая травма, стресс в раннем возрасте) [76].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Врач амбулаторного звена длительно наблюдает за пациентом, имеет возможность наладить с ним контакт, знает обо всем комплексе имеющихся у него заболеваний и факторов риска, может динамически отслеживать изменения его соматического и психического здоровья. Учитывая, что врачи первичной медико-санитарной помощи часто являются первым контактным лицом для оказания помощи пациентам, им может потребоваться проведение скрининга депрессивных нарушений.

В РФ утверждено и вступило в силу «Руководство по первичной медико-санитарной помощи» [77], где прямо указывается, что лечение легкой и умеренной

депрессии может проводить врач общей практики (семейный врач). Создан алгоритм профессиональных действий врача общей практики при выявлении тревожно-депрессивных расстройств у соматических больных [78].

Для установления диагноза и определения тяжести симптомов могут быть использованы разные шкалы. Для скрининга депрессии – шкала оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire – PHQ), индекс депрессии Бека, шкала оценки депрессии Гамильтона и шкала оценки депрессии Монтгомери – Асберг, опросник для выявления депрессии (Epidemiologic Studies Depression Scale – CES-D) в сочетании с клиническим интервью [79].

Основным методом диагностики депрессии до сих пор остается клинический (психопатологический). По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), для постановки диагноза «Депрессия» необходимо наличие ряда симптомов, продолжительность которых должна быть не меньше 2 нед. Основные симптомы депрессии по МКБ-10 (для постановки диагноза необходимо наличие не менее 2 симптомов) следующие:

- подавленное настроение, которое не зависит от обстоятельств;
- ангедония (утрата интересов, стремления к удовольствию);
- упадок сил, высокая утомляемость.

Дополнительные симптомы депрессии по МКБ-10 (для постановки диагноза необходимо наличие не менее 3 симптомов (+2 основных)) следующие:

- пессимизм;
- чувство вины, бесполезности, тревоги и (или) страха;
- заниженная самооценка;
- неспособность концентрироваться и принимать решения;
- мысли о смерти и (или) самоубийстве;
- нестабильный аппетит, снижение или прибавление массы тела;
- нарушенный сон, наличие бессонницы или пересыпания.

Последние клинические рекомендации предлагают модель ступенчатой помощи для лечения диагностированной депрессии. Лечение депрессии как у пациентов с первичными расстройствами настроения, так и у лиц с депрессией на фоне других заболеваний основано на комплексном мультидисциплинарном подходе, сочетающем фармакологические и психологические вмешательства. Согласно недавним систематическим обзорам и метаанализам, психологическая терапия неизменно демонстрирует значительные эффекты в виде улучшения сопутствующих психиатрических симптомов. Для пациентов с легкой депрессией в качестве начального варианта лечения следует рассматривать психологическую терапию. Ее также рекомендуется использовать в сочетании с антидепрессантами для пациентов с умеренной и/или тяжелой депрессией. Однако из-за нехватки ресурсов антидепрессанты используются чаще, чем психологические вмешательства.

Антидепрессанты являются наиболее распространенными психотропными препаратами, назначаемыми людям с депрессией. Среди антидепрессантов доступно множество различных агентов, в т.ч. трициклические антидепрессанты (ТЦА); ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) и другие более новые агенты, такие как агомелатин, миртазапин, ребоксетин и бупропион. Начиная с появления флуоксетина в Соединенных Штатах в 1988 г., СИОЗС быстро стали основой лечения различных психических расстройств. Шесть основных СИОЗС, которые сегодня продаются в США – флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, сертралин и флувоксамин, представляют собой группу структурно не связанных между собой молекул, которые имеют схожий механизм действия [80]. Основным механизмом действия СИОЗС является ингибирование пресинаптического обратного захвата серотонина в транспортере серотонина, что приводит к последующему повышению уровня серотонина на постсинаптической мембране в серотонинергическом синапсе [81]. СИОЗС являются фармакотерапией первой линии для большинства пациентов с депрессией, поскольку они эффективны и в целом лучше переносятся по сравнению с другими антидепрессантами [81]. В качестве антидепрессанта флувоксамин является препаратом с многолетней историей клинического применения и хорошей доказательной базой, не уступая по антидепрессивному и противотревожному свойствам другим препаратам, относящимся как к СИОЗС, так и к другим классам антидепрессантов [82–84]. В экспериментах на животных было показано, что флувоксамин снижает выраженность воспаления и демиелинизации в моделях аутоиммунных заболеваний ЦНС [85]. Кроме того, на животных моделях воспаления *in vivo* и *in vitro* были показаны противовоспалительные эффекты флувоксамина [86]. Недавнее исследование показало, что флувоксамин может снижать выработку интерлейкина-6 (IL-6) через рецептор сигма-1 в моделях воспаления [87]. Также отмечено, что активация серотонинергической системы во внутренних органах способствует снижению агрегации тромбоцитов, препятствует тромбообразованию и оказывает протективное воздействие на эндотелий сосудов [88, 89]. Помимо изменения уровня серотонина, было также показано, что флувоксамин увеличивает высвобождение дофамина, которое, как известно, снижается у пациентов с БП [90]. В экспериментальном исследовании было выявлено, что раннее и долгосрочное лечение нейропсихологических заболеваний флувоксамином может снизить уязвимость дофаминергических нейронов, которые дегенерируют в ходе БП [90].

На российском рынке представлена удобная и современная форма флувоксамина – лекарственный препарат Рокона в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 50 и 100 мг. У пациентов с депрессией рекомендуемая стартовая доза составляет 50 или 100 мг (однократно, вечером). После 3–4 нед. от начала терапии доза должна быть пересмотрена и скорректирована в соответствии с клиническим опытом применения препарата[1].

[1] Рокона® (Rokona) инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/rokona.

Показана эффективность и безопасность применения препарата флувоксамин российскими исследователями при различных заболеваниях, сопровождающихся депрессией, в т.ч. при ССЗ [91], ИБС [92], фибрилляции предсердий [93], СД [94], ПИД [95].

В ранее проведенном исследовании изучалась эффективность флувоксамина в лечении тревожно-депрессивного расстройства. В это исследование вошли 112 пациентов с тревожно-депрессивным расстройством, которые были рандомизированы на три группы: одна группа получала флувоксамин (50–300 мг/сут в зависимости от переносимости), вторая – лоразепам (от 1 до 6 мг/сут в зависимости от эффекта и переносимости) и третья часть – плацебо. Было выявлено, что флувоксамин сопоставим по эффективности с лоразепамом в устранении тревоги и в отличие от лоразепама эффективен также в устранении депрессивных проявлений [96]. Кроме того, отмечено, что флувоксамин повышает концентрацию дегидроэпиандростерона, тем самым восстанавливая сексуальную функцию [97].

Флувоксамин характеризуется наименьшей частотой досрочного прекращения терапии, что позволяет провести курс необходимой длительности и получить высокий эффект от терапии [97]. Флувоксамин не оказывает влияния на психомоторную скорость, когнитивные процессы. Поскольку было обнаружено, что флувоксамин не ухудшает психомоторную производительность или когнитивные способности в различных соответствующих тестах, он может быть полезен для использования у амбулаторных пациентов [97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная часть амбулаторных пациентов испытывает депрессию или депрессивные симптомы, что подчеркивает важность разработки эффективных стратегий ведения для раннего выявления и лечения этих состояний среди амбулаторных пациентов в клинической практике. Врачи первичной медико-санитарной помощи играют решающую роль в скрининге и диагностике депрессивных расстройств. Депрессивные расстройства могут существовать не только у пациентов с жалобами на подавленное настроение, но и у пациентов с «необъяснимыми с медицинской точки зрения симптомами» (головная боль, усталость, боли в животе, желудочно-кишечные симптомы, изменение веса). Именно поэтому на амбулаторном приеме врачи должны уделять внимание таким жалобам, проводить скрининг на депрессивное расстройство и индивидуально лечить своих пациентов.

Поступила / Received 17.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2024
Принята в печать / Accepted 29.11.2024

Список литературы / References

1. Machado MO, Veronese N, Sanches M, Stubbs B, Koyanagi A, Thompson T et al. The Association of Depression and All-Cause and Cause-Specific Mortality: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *BMC Med*. 2018;16(1):112. https://doi.org/10.1186/s12916-018-1101-z.
2. König H, König H-H, Konnopka A. The Excess Costs of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e30. https://doi.org/10.1017/S2045796019000180.
3. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W et al. Prevalence of Depression and Depressive Symptoms among Outpatients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e017173. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173.
4. Ma Q, Jiang W, Zhao Q, Xia X, Fang R. Relationships between altitude and depressive symptoms among middle-aged and older adults in China: a longitudinal study from the China health and retirement longitudinal study. *Front Psychiatry*. 2024;15:1436541. https://doi.org/10.3389/psyt.2024.1436541.
5. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024;19(1):11. https://doi.org/10.5334/gh.1288.
6. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1687–1696. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913.
7. Feng L, Li L, Liu W, Yang J, Wang Q, Shi L, Luo M. Prevalence of depression in myocardial infarction: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(8):e14596. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014596.
8. Hosseini SH, Ghaemian A, Mehdizadeh E, Ashraf H. Contribution of depression and anxiety to impaired quality of life in survivors of myocardial infarction. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(3):175–181. https://doi.org/10.3109/13651501.2014.940049.
9. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):203–216. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.02.007.
10. Pan R, Fan Q, Tao R. Depression Following Acute Coronary Syndrome: A Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(9):247. https://doi.org/10.31083/j.rcm2409247.
11. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350–1369. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000019.
12. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151.
13. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4–14. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007.
14. Golden SH, Shah N, Naqibuddin M, Payne JL, Hill-Briggs F, Wand GS et al. The prevalence and specificity of depression diagnosis in a clinic-based population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Psychosomatics*. 2017;58(1):28–37. https://doi.org/10.1016/j.psym.2016.08.003.
15. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs*. 2015;75(6):577–587. https://doi.org/10.1007/s40265-015-0347-4.
16. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, Pouwer F. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010;53(12):2480–2486. https://doi.org/10.1007/s00125-010-1874-x.
17. Fiore V, Marci M, Poggi A, Giagulli VA, Licchelli B, Iacoviello M et al. The association between diabetes and depression: A very disabling condition. *Endocrine*. 2015;48(1):14–24. https://doi.org/10.1007/s12020-014-0323-x.
18. Berge LI, Riise T, Tell GS, Iversen MM, Østbye T, Lund A, Knudsen AK. Depression in persons with diabetes by age and antidiabetic treatment: A cross-sectional analysis with data from the Hordaland Health Study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127161. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127161.
19. Góis C, Duarte TA, Paulino S, Raposo JF, do Carmo I, Barbosa A. Depressive symptoms are associated with poor glycemic control among women with type 2 diabetes mellitus. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):38. https://doi.org/10.1186/s13104-018-3141-z.
20. Carr AL, Sluiman AJ, Grecian SM, Forster R, McLachlan S, Strachan MWL, Price JF. Depression as a risk factor for dementia in older people with type 2 diabetes and the mediating effect of inflammation. *Diabetologia*. 2021;64(2):448–457. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05301-6.
21. Ravona Springer R, Heymann A, Lin HM, Liu X, Berman Y, Schwartz J et al. Increase in number of depression symptoms over time is related to worse cognitive outcomes in older adults with type 2 diabetes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2021;29(1):1–11. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.09.022.

22. Brouwer A, van Raalte DH, Lamers F, Rutters F, Elders PJM, Van Someren EJW et al. Insulin resistance as a marker for the immune-metabolic subtype of depression. *J Affect Disord*. 2021;295:1371–1376. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.151.
23. Wang J, Zhou D, Dai Z, Li X. Association between systemic immune-inflammation index and diabetic depression. *Clin Interv Aging*. 2021;16: 97–105. https://doi.org/10.2147/CIA.S285000.
24. Li S, Yang D, Zhou X, Chen L, Liu L, Lin R et al. Neurological and metabolic related pathophysiologies and treatment of comorbid diabetes with depression. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(4):e14497. https://doi.org/10.1111/cns.14497.
25. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27(5):963–975. https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283282f65.
26. Sandström YK, Ljunggren G, Wändell P, Wahlström L, Carlsson AC. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension – a study of registered diagnoses 2009–2013 in the total population in Stockholm County, Sweden. *J Hypertens*. 2016;34(3):414–420. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000824.
27. Stanikzai MH, Zafar MN, Akbari K, Baray AH, Sayam H. Prevalence and Predictors of Depression Symptoms Among Afghan Hypertensive Patients: Secondary Analysis of a Multi-Center Cross-Sectional Study. *Integr Blood Press Control*. 2024;17:41–50. https://doi.org/10.2147/IBPC.S488064.
28. Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JBS, Neto FL. Hypertension and depression. *Clinics)*. 2005;60(3):241–250. https://doi.org/10.1590/s1807-59322005000300010.
29. Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of depression in patients with hypertension. *Medicine*. 2015;94(31):e1317. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001317.
30. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*. 2012;30(5):842–851. https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835080b7.
31. Gan Q, Yu R, Lian Z, Yuan Y, Li Y, Zheng L. Unraveling the link between hypertension and depression in older adults: a meta-analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1302341. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1302341.
32. Wang L, Liu Q, Sun D, Xie J, Lao D, Zhang L. Effects of Combination Treatment in Hypertensive Patients with Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis of 27 Randomized Controlled Trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:197–211. https://doi.org/10.2147/tcrm.S347622.
33. Kariis HM, Kasela S, Jürgenson T, Saar A, Lass J, Krebs K et al. The role of depression and antidepressant treatment in antihypertensive medication adherence and persistence: utilising electronic health record data. *J Psychiatr Res*. 2023;168:269–278. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.10.018.
34. Ionescu CE, Popescu CC, Agache M, Dinache G, Codreanu C. Depression in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review-Diagnostic Challenges, Pathogenic Mechanisms and Effects. *Medicina*. 2022;58(11):1637. https://doi.org/10.3390/medicina58111637.
35. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(2):164–173. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30255-4.
36. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2013;52(12):2136–2148. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169.
37. Zhao Y, Chen GY, Fang M. Research Trends of Rheumatoid Arthritis and Depression from 2019 to 2023: A Bibliometric Analysis. *J Multidiscip Healthc*. 2024;17:4465–4474. https://doi.org/10.2147/JMDH.S478748.
38. Silva Almodóvar A, Nguyen D, Nahata MC. Evidence Needed for Efficacy of Antidepressant Medications Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother*. 2022;56(9):1065–1075. https://doi.org/10.1177/10600280211062271.
39. Niedzwiedz CL, Knifton L, Robb KA, Katikireddi SV, Smith DJ. Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority. *BMC Cancer*. 2019;19(1):943. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6181-4.
40. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492.
41. Caruso R, Giulia Nanni M, Riba MB, Sabato S, Grassi L. Depressive Spectrum Disorders in Cancer: Diagnostic Issues and Intervention. A Critical Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(6):33. https://doi.org/10.1007/s11920-017-0785-7.
42. Spoletini I, Gianni W, Repetto L, Bria P, Caltagirone C, Bossù P, Spalletta G. Depression and cancer: an unexplored and unresolved emergent issue in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):143–155. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.10.005.
43. Grassi L, Caruso R, Riba MB, Lloyd-Williams M, Kissane D, Rodin G et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *ESMO Open*. 2023;8(2):101155. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101155.
44. Vita G, Compri B, Matcham F, Barbui C, Ostuzzi G. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD011006. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub4.
45. Akechi T, Fujimoto S, Mishiro I, Murase K. Treatment of Major Depressive Disorder in Japanese Patients with Cancer: A Matched Cohort Study Using Employer-Based Health Insurance Claims Data. *Clin Drug Investig*. 2020;40(12):1115–1125. https://doi.org/10.1007/s40261-020-00976-6.
46. Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Ramessur R, Murray G, Sharpe M. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(5):343–350. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70313-X.
47. Fisch MJ, Zhao F, Manola J, Miller AH, Pirl WF, Wagner LI. Patterns and predictors of antidepressant use in ambulatory cancer patients with common solid tumors. *Psychooncology*. 2015;24(5):523–532. https://doi.org/10.1002/pon.3606.
48. Wang Z, Tian J, Dai W, Zhang N, Wang J, Li Z. The Effectiveness and Safety Analysis of Duloxetine in Treating Comorbid Depression in Parkinson's Disease: A Retrospective Study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2024;52(5):607–615. https://doi.org/10.62641/aep.v52i5.1634.
49. Kazmi H, Walker Z, Booij J, Khan F, Shah S, Sudre CH et al. Late onset depression: dopaminergic deficit and clinical features of prodromal Parkinson's disease: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(2):158–164. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324266.
50. Galts C, Bettio L, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues A et al. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019:102:56–84. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.002.
51. Cong S, Xiang C, Zhang S, Zhang T, Wang H, Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;141:104749. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104749.
52. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scalfari A et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;44:100977. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100977.
53. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8–19. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002.
54. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;372:331–341. https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067.
55. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):507–517. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139.
56. Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):264. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02555-7.
57. Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, Fresegna D, Musella A, Gentile A et al. Inflammation-associated synaptic alterations as shared threads in depression and multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:169. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00169.
58. Alswat AM, Altirkistani BA, Alserihi AR, Baeshen OK, Alrushid ES, Alkhudair J et al. The prevalence of major depression and generalized anxiety disorder in patients with multiple sclerosis in Saudi Arabia: a cross-sectional multicentered study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1195101. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1195101.
59. Sabe M, Sentissi O. Psychotic symptoms prior or concomitant to diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review of case reports and case series. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022;26(3):287–293. https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1973506.
60. Пизов НА, Пизов АВ, Скачкова ОА, Пизова НВ. Депрессия, апатия и тревога у постинсультных пациентов. *Фарматека*. 2021;28(3):25–31. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.3.25-30.
Pizov NA, Pizov AV, Skachkova OA, Pizova NV. Depression, apathy, and anxiety in stroke patients. *Farmateka*. 2021;28(3):25–31. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.3.25-30.
61. Saxena SK, Ng TP, Yong D, Fong NP, Koh G. Subthreshold depression and cognitive impairment but not demented in stroke patients during their rehabilitation. *Acta Neurol Scand*. 2008;117(2):133–140. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00922.x.
62. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014;9(8):1017–1025. https://doi.org/10.1111/ijs.12357.
63. Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, Sahlas DJ, Foley N, Gubitz G et al. Canadian stroke best practice recommendations: Mood, cognition and fatigue following stroke, update 2019. *Int J Stroke*. 2020;15(6):668–688. https://doi.org/10.1177/1747493019847334.

64. Oh SY, Hwang SY, Chung ML, Lennie TA. A prediction model of rehabilitation motivation in middle-aged survivors of stroke in rehabilitation facilities in Korea. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(5):475–482. https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000656.
65. Ezema CI, Akusoba PC, Nweke MC, Uchewoke CU, Agono J, Usoro G. Influence of post-stroke depression on functional independence in activities of daily living. *Ethiop J Health Sci*. 2019;29(1):841–846. https://doi.org/10.4314/ejhs.v29i1.5.
66. Frank D, Gruenbaum BF, Zlotnik A, Semyonov M, Frenkel A, Boyko M. Pathophysiology and Current Drug Treatments for Post-Stroke Depression: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15114. https://doi.org/10.3390/ijms232315114.
67. Li W, Xiao W-M, Chen Y-K, Qu J-F, Liu Y-L, Fang X-W et al. Anxiety in patients with acute ischemic stroke: Risk factors and effects on functional status. *Front Psychiatry*. 2019;10:257. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00257.
68. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509.
69. Vacca M, Fernandes M, Spanetta M, Placidi F, Izzi F, Lombardo C et al. Depressive symptoms in patients with epilepsy and clinically associated features in a single tertiary center. *Neurol Sci*. 2022;43(3):1965–1974. https://doi.org/10.1007/s10072-021-05589-1.
70. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):973–982. https://doi.org/10.1111/epi.13769.
71. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(4):207–220. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x.
72. Chentouf A. Depression in patients with epilepsy: screening, diagnosis and management. *Tunis Med*. 2021;99(5):518–524. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35244900.
73. Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol*. 2014;10(3):175–188. https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.175.
74. Alsaadi T, Shahrour TM. Depressive disorders in patients with epilepsy: underdiagnosed and appropriately managed? *Brain Disord Ther*. 2015;4:2.
75. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*. 2000;41:31–41. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01522.x.
76. Colmers PLW, Maguire J. Network dysfunction in comorbid psychiatric illnesses and epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2020;20(4):205–210. https://doi.org/10.1177/1535759720934787.
77. Баранов АА, Денисов ИН, Чучалин АГ. *Руководство по первичной медико-санитарной помощи*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 1584 с.
78. Реверчук ИВ. Невротическая депрессия у славян и финно-угров: характер, культура или болезнь. *Современные наукоемкие технологии*. 2007;(1):84–88. Режим доступа: https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24103.
Reverchuk IV. Neurotic depression in the Slavs and Finno-Ugrians: nature, culture or illness. *Modern High Technologies*. 2007;(1):84–88. (In Russ.) Available at: https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24103.
79. Костюк ГП, Масякин АВ, Бурыгина ЛА, Реверчук ИВ. Проблема диагностики и лечения депрессии врачами первичного звена. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1–2):55–61. https://doi.org/10.17116/jnevro20191191255.
Kostyuk GP, Masyakin AV, Burygina LA, Reverchuk IV. The problem of diagnosis and treatment of depression by primary care physicians. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(1–2):55–61. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20191191255.
80. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int*. 2021;13(3):387–401. https://doi.org/10.3390/neurolint13030038.
81. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119293.
82. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H et al. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(3):CD006114. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006114.pub2.
83. Liu X, Li X, Zhang C, Sun M, Sun Z, Xu Y, Tian X. Efficacy and tolerability of fluvoxamine in adults with social anxiety disorder: a meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(28):e11547. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011547.
84. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):850–855. https://doi.org/10.1038/mp.2009.50.
85. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, Dokoohaki S, Sadeghi H, Aryanpour R, Ghanbari A. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):4923. https://doi.org/10.1038/s41598-017-04968-z.
86. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(9):977–984. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803785.
87. Li X, Yan D, Liao M, Zhang L, Li Z, Liu B et al. Effect of fluvoxamine on plasma interleukin-6 in patients with major depressive disorder: a prospective follow-up study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1163754. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1163754.
88. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs*. 2020;34(11):1133–1147. https://doi.org/10.1007/s40263-020-00763-z.
89. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1565–1575. https://doi.org/10.4088/JCP.09r05786blu.
90. Dallé E, Daniels WMU, Mabandla MV. Long-Term Treatment with Fluvoxamine Decreases Nonmotor Symptoms and Dopamine Depletion in a Postnatal Stress Rat Model of Parkinson's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1941480. https://doi.org/10.1155/2020/1941480.
91. Котова ОВ, Фролова ВИ, Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость флувоксамина (Рокона) при лечении депрессий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2022;(2):34–39. Режим доступа: https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/86320/.
Kotova OV, Frolova VI, Medvedev VE. Efficacy and tolerability of fluvoxamine (Rokona) in the treatment of depression in patients with cardiovascular pathology. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2022;(2):34. (In Russ.) Available at: https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/86320/.
92. Лебедева ЕВ, Сергиенко ТН, Репин АН. Флувоксамин в терапии депрессивных расстройств у пациентов с хронической ИБС в условиях кардиологического отделения. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;24(4-2):18–20. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/fluvoksamin-v-terapii-depressivnyh-rasstroystv-u-patsientov-s-hronicheskoy-ibs-v-usloviyah-kardiologicheskogo-otdeleniya/viewer.
Lebedeva EV, Sergienko TN, Repin AN. Fluvoxamine (Fevarin®) in the treatment of depressive disorders in patients with chronic coronary artery disease. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;24(4-2):18–20. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/fluvoksamin-v-terapii-depressivnyh-rasstroystv-u-patsientov-s-hronicheskoy-ibs-v-usloviyah-kardiologicheskogo-otdeleniya/viewer.
93. Горенков РВ, Дворина ОГ, Поздняков ЮМ, Зинченко ЮП. Оценка эффективности применения антидепрессанта флувоксамина и его влияние на течение различных форм фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(7):49–55. Режим доступа: https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2162.
Gorenkov RV, Dvorina OG, Pozdnyakov YuM, Zinchenko Yu P. Fluvoxamine effectiveness in patients with various atrial fibrillations forms. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2010;9(7):49–55. (In Russ.) Available at: https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2162.
94. Зарипова ГР, Юлдашев ВЛ, Зарудий ФС, Исмагилова АИ, Хусаинова ЛН. Опыт применения флувоксамина для коррекции психосоматических нарушений у больных сахарным диабетом II типа. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009;4(3):25–29. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-fluvoksamina-dlya-korrektsii-psihosomaticheskih-narusheniy-u-bolnyh-saharnym-diabetom-ii-tipa/viewer.
Zaripova GR, Yuldashev VL, Zarudiy FS, Ismagilova AI, Khasanova LN. The experience of unclusion fluvoxamine as a way of correction of psychosomatical disorders in patients with diabetes mellitus type 2. 2009;4(3):25–29. *Bashkortostan Medical Journal*. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-fluvoksamina-dlya-korrektsii-psihosomaticheskih-narusheniy-u-bolnyh-saharnym-diabetom-ii-tipa/viewer.
95. Трофимова СА, Балунов ОА, Дубинина ЕЕ. Окислительный стресс и постинсультная депрессия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):44–49. https://doi.org/10.17116/jnevro202012007144.
Trofimova SA, Balunov OA, Dubinina EE. Oxidative stress and post-stroke depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):44–49. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202012007144.
96. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicenter double blind comparative trial of fluvoxamine vs lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;81(2):185–189. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb06476.x.
97. Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*. 2006;60(4):482–491. https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00865.x.

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, Revolutsionnaya 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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-427

Клинический случай / Clinical case

Опыт ведения пациентов с тревожным расстройством в реальной клинической практике

П.В. Аронов[1], https://orcid.org/0000-0001-6881-1641, info@fnkc-fmba.ru
Г.Н. Бельская[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-9831-8970, belskaya@neurology.ru
Д.И. Черепахин[2], https://orcid.org/0000-0001-6489-9623, dimadimacher@gmail.com
[1] Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
[2] Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2

Резюме
Тревожные расстройства (ТР) являются одной из основных проблем здравоохранения. Эпидемиологические исследования показывают, что ТР встречаются у 21–30% населения в течение жизни. Годовая распространенность ТР в США составляет 18,1%, а пожизненная – 28,2%. В Европе годовая распространенность ТР колеблется от 12 до 27%, а пожизненная – около 21–30%. В России частота ТР варьируется от 16 до 31%, они чаще встречаются у женщин и начинаются в молодом возрасте. Лечение ТР сложно из-за потенциального негативного влияния лекарств на психофизиологические функции. Важно подбирать терапию с учетом эффективности, безопасности и доступности, особенно после пандемии COVID-19. Лечение ТР включает психотерапию и психофармакотерапию. В норме нейроны, ограничивающие и реализующие тревогу, находятся в равновесии. При тревоге активность нейронов, лимитирующих тревогу, снижается, а активность нейронов, реализующих тревогу, увеличивается. Цель терапии – активизировать ГАМК-ергические и серотониновые нейроны для снижения тревоги. В последние несколько лет в ведении пациентов с ТР используется комплексная терапия, состоящая из двух типов препаратов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и С-транквилизатор (серотониновый транквилизатор). К последним относится буспирон – небензодиазепиновый анксиолитик, показанный для лечения ТР. Он имеет меньше побочных эффектов по сравнению с бензодиазепинами. Буспирон действует на серотониновые рецепторы 1А-типа, обеспечивая постепенное снижение тревоги. Может также использоваться в качестве аугментации с антидепрессантами для усиления антидепрессивной терапии. Препарат имеет большой терапевтический потенциал, достаточно малый профиль побочных реакций и хорошую переносимость. Статья проиллюстрирована клиническим случаем успешного применения буспирона.

Ключевые слова: буспирон, тревога, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, анксиолитик, клинический случай, антидепрессант, депрессия, коморбидность, клинический случай

Для цитирования: Аронов ПВ, Бельская ГН, Черепахин ДИ. Опыт ведения пациентов с тревожным расстройством в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(22):29–36. https://doi.org/10.21518/ms2024-427.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The experience of managing patients with anxiety disorders in real clinical practice

Pavel V. Aronov[1], https://orcid.org/0000-0001-6881-1641, info@fnkc-fmba.ru
Galina N. Belskaya[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-9831-8970, belskaya@neurology.ru
Dmitriy I. Cherepakhin[2], https://orcid.org/0000-0001-6489-9623, dimadimacher@gmail.com
[1] Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia
[2] Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract
Anxiety disorders (AD) are one of the main health care challenges. Epidemiological studies indicate that ADs occur in 21–30% of the population over a lifetime. The annual prevalence of AD in the USA is 18.1%, with a lifetime prevalence of 28.2%. In Europe, the annual prevalence ranges from 12 to 27%, with a lifetime prevalence of about 21–30%. In Russia, the frequency of AD varies from 16 to 31%, more commonly found in women and starting at a young age. Treating AD is complex due to the potential negative impact of medications on psychophysiological functions. It is important to select therapy considering its effectiveness, safety, and availability, especially after the COVID-19 pandemic. Treatment of AD includes psychotherapy and psychopharmacotherapy. Normally, neurons that limit and implement anxiety are in equilibrium. During anxiety, the activity of neurons limiting anxiety decreases, while the activity of neurons implementing anxiety increases. The goal of therapy is to activate GABAergic and serotonergic neurons to reduce anxiety. In recent years, a comprehensive therapy consisting of two types of drugs has been used in the treatment of AD: SSRIs and a serotonin tranquilizer called buspirone. Buspirone is a non-benzodiazepine anxiolytic effective in treating AD. It has fewer side effects compared to benzodiazepines. Buspirone acts on serotonin receptors of the 1A-type, providing a gradual reduction of anxiety. It can also be used for monotherapy of GAD, augmentation of antidepressant therapy, and is actively applied in routine neurological practice. It has significant therapeutic potential, a sufficiently small profile of side effects, and good tolerability. The article is illustrated by a clinical case of the successful use of buspirone.

© Аронов ПВ, Бельская ГН, Черепахин ДИ, 2024

Keywords: buspirone, anxiety, AD, GAD, anxiolytic, clinical case, antidepressant, depression, comorbidity, clinical case

For citation: Aronov PV, Belskaya GN, Cherepakhin DI. The experience of managing patients with anxiety disorders in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):29–36. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-427.

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

ВВЕДЕНИЕ

Двадцать первый век проходит «под знаком стресса» вследствие различных политических, социальных, эпидемиологических и других катаклизмов [1, 2]. Продолжающаяся урбанизация с ускорением темпа жизни, напряженностью в профессиональной сфере, необходимостью ежедневных перемещений, как минимум в режиме «дом – работа – дом», требующем зачастую существенного количества времени, недостаток отдыха в целом и сна в частности, нарастающий информационный бум, значительная скученность людей дома, в транспорте и зачастую на рабочем месте – ожидаемые источники стресса [3].

Все эти факторы негативно влияют на психическое здоровье человека, вызывают избыточное психоэмоциональное напряжение и в части случаев ведут к формированию различных психопатологических состояний, в том числе невротического уровня [4].

По данным разных авторов, частота встречаемости симптомов тревожных расстройств (ТР) в период эпидемии COVID-19 варьирует в широком диапазоне от 24–28,8% до 44,9–45% [5–9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ТР относятся к первым десяти самым значимым проблемам здравоохранения. Результаты двух крупномасштабных эпидемиологических исследований, проведенных в США и странах Европы в 2005 и 2010 гг., показали, что на протяжении жизни ТР развиваются у 21–30% популяции. Согласно данным исследования, выполненного среди населения США, годичная распространенность ТР среди общей популяции составляет 18,1%, а пожизненная – 28,2%, что значительно больше, чем распространенность любого другого психического расстройства. Что касается распространенности ТР среди европейского населения, то широкомасштабное эпидемиологическое исследование, выполненное в 27 странах Европы и включившее более 65 млн человек, показало, что распространенность ТР у представителей популяции в возрасте от 18 до 65 лет на протяжении только одного года (последнего перед исследованием) составила 12–27%, а пожизненная распространенность ТР составляет около 21–30% [10, 11].

По данным российских авторов, частота колебания ТР варьируется в более широком диапазоне, в общей популяции колеблется от 16 до 31%. ТР чаще встречаются у женщин, а их дебют обычно приходится на молодой возраст [12]. Тем не менее тревожные нарушения, наряду с депрессией и деменцией, остаются доминирующим психическим расстройством и в пожилом возрасте, выявляясь у трети лиц старше 65 лет [10, 13].

Коморбидность ТР включает широкий спектр заболеваний и синдромов, относящихся к пограничному расстройству личности: аддиктивные расстройства (78%), депрессивное, биполярное расстройства (83%), синдром дефицита внимания, самоповреждающее поведение [14, 15].

В случае сохранения тревожных симптомов в течение продолжительного времени, нарастания их интенсивности, появления выраженных психовегетативных нарушений показана медицинская помощь [16–18].

Несмотря на многообразие анксиолитических и антидепрессивных препаратов, фармакологическая коррекция тревожной симптоматики достаточно сложна, особенно у лиц, чей род деятельности требует напряжения и концентрации внимания, что связано с возможностью негативного влияния лекарственных средств на состояние профессионально важных психофизиологических функций. Не менее сложен для врача и подбор терапии для пожилых, а также коморбидных пациентов, страдающих онкологическими, соматическими и неврологическими заболеваниями [19], с точки зрения эффективности, безопасности и материальной доступности препаратов, что немаловажно в условиях пережитой пандемии COVID-19 и ее последствий, напряженной социально-экономической и политической ситуации в мире и т. п. [20].

Принципы лечения тревожно-депрессивных расстройств базируются на комплексном подходе и включают методы психотерапии (когнитивная поведенческая психотерапия) и психофармакотерапии [21–24]. При выборе фармацевтических средств учитывают баланс их эффективности и безопасности. Арсенал врача-психотерапевта включает препараты бензодиазепинового ряда; антидепрессанты различных фармакологических групп, при необходимости – антипсихотические средства, прегабалин, антигистаминовые препараты и буспирон [10]. Классические препараты бензодиазепинового ряда, такие как феназепам, алпразолам и клоназепам, являются достаточно эффективными средствами в анксиолитической терапии. Во время острого периода ТР назначают бензодиазепины для получения быстрой редукции тревожной симптоматики, что способствует повышению комплаентности лечения [25, 26]. Однако длительное назначение этих препаратов имеет ограничения в связи с большим количеством вызываемых ими нежелательных явлений.

Одними из самых распространенных побочных эффектов бензодиазепинов являются снижение быстроты реакций, сонливость, повышенная утомляемость, увеличение массы тела, снижение либидо, нервозность, головная боль, головокружение, раздражительность, мышечная слабость, тревога, кошмарные сновидения, приступы ярости, спутанность сознания, атаксия, антероградная амнезия, формирование зависимости, синдром отмены [27–29]. Возможно развитие поведенческих нарушений, раздражительности, гипервигилитета, повышение вероятности развития парадоксальных реакций [30].

Для корректного подбора психофармакологических средств целесообразно обратиться к пониманию механизмов нейротрансмиссии при тревоге [31].

В норме у человека в головном мозге нейроны, которые ограничивают или лимитируют тревогу, и нейроны, которые ее реализуют, находятся в состоянии равновесия. При тревоге нейроны, которые должны лимитировать тревогу, по не вполне изученным до сих пор причинам тормозятся, их активность снижается, а нейроны, реализующие тревогу, напротив, активизируются. Отсюда возникают две важных мишени для назначения препаратов, два вида нейронов, которые могут ограничивать тревогу. Это ГАМК-ергические нейроны (нейротрансмиссия осуществляется посредством аминокислоты ГАМК) и серотониновые нейроны, которые взаимодействуют между собой с помощью нейромедиатора серотонина. При тревоге их активность падает, необходимо ее повысить, что приведет к редукции тревоги, в том числе в рамках текущих панических и генерализованных тревожных расстройств, тревожно-депрессивных состояний [32]. Исходя из вышеизложенного, есть две возможности, т. е. две мишени:

- Активизировать ГАМК-ергические нейроны, которые лимитируют тревогу (это достигается с помощью бензодиазепинов, повышающих активность ГАМК-нейронов). Но поскольку данные препараты действуют комплексно, они подавляют активность других нейронов, приводя их в состояние заторможенности, т. е. к развитию побочных эффектов: сонливости, снижения когнитивных функций, в первую очередь снижения концентрации внимания, восприятия и мышления.
- Есть и совершенно другая мишень-активизация серотониновых нейронов. Здесь используются два типа препаратов: СИОЗС и С-транквилизатор (серотониновый транквилизатор), к которым относится буспирон (Спитомин®).

ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ БУСПИРОНА

Буспирон – небензодиазепиновый анксиолитик класса азапиронов с доказанным эффектом в лечении тревоги, был получен в 1968 г., запатентован для медицинского применения в 1975 г. и получил одобрение FDA для лечения генерализованного ТР (ГТР) в 1986 г. Препарат появился в России в конце 2014 г. (Спитомин®). Он используется преимущественно для монотерапии и в качестве препарата второй линии после селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для лечения ГТР, для аугментации антидепрессивной терапии, а также для терапии тревоги в структуре алкогольного абстинентного синдрома. Исследования эффективности буспирона при лечении зависимости возродили интерес к этому хорошо известному препарату [33].

Особенностью этого препарата является гораздо более щадящее действие без развития побочных эффектов, характерных для бензодиазепинов (это происходит потому, что серотониновые нейроны не обрывают активность, а мягко регулируют работу других клеток мозга (т. е. другие клетки функционируют в нормальном среднем режиме: не высоком и не низком).

Итак, активность и СИОЗС, и серотонинового транквилизатора направлена на одну и ту же мишень – серотониновые рецепторы 1А-типа (основной «тормоз» серотониновых нейронов, необходимый для реализации принципа обратной связи). Действие этих препаратов развивается постепенно, эффект наступает через 2–3 нед., т. е. когда наступает состояние нейронального баланса, клинически проявляющегося редукцией тревоги. Однако в отличие от буспирона, влияющего непосредственно на серотониновые рецепторы, СИОЗС не могут сами действовать на серотониновые рецепторы 1А-типа, для этого они оставляют в межсинаптической щели огромное количество серотонина; они не дают серотонину засасываться обратно в нейрон, и этот свободный серотонин действует на серотониновые рецепторы. В результате развивается ситуация, когда СИОЗС действуют медленнее, чем Спитомин® (как правило, 3–4-я нед. лечения) [10].

Есть еще очень важное обстоятельство: Спитомин® действует только на один тип серотониновых рецепторов 1А-типа, а серотонин, который выделяется в результате действия антидепрессантов, может действовать на большое количество серотониновых рецепторов (в настоящее время типировано порядка 7 видов), отсюда – большее число побочных эффектов [10].

Также значимый момент, возможный при терапии антидепрессантами и невозможный при терапии Спитомином: действие антидепрессанта может истощаться, прекращаться по причине того, что весь серотонин остается вне нейрона, и нейрон не успевает синтезировать новый серотонин, или по причине инактивации серотонина в межсинаптической щели с последующей невозможностью тормозного действия нейронов 1А-типа, что клинически проявляется обострением симптоматики. Действие Спитомина гораздо мягче: ему не нужен лишний серотонин, он сам действует на серотониновые рецепторы 1А-типа, поэтому истощения (прекращения) действия Спитомина, исходя из механизма действия, не происходит. Ввиду этого целесообразно рекомендовать назначение Спитомина как первичным пациентам, страдающим от тревожных расстройств, так и пациентам, ранее принимавшим для лечения бензодиазепины и СИОЗС [33].

Литературные данные свидетельствуют о большом терапевтическом потенциале и эффективности буспирона (Спитомина®) в лечении различных психических патологий и коррекции побочных эффектов психофармакотерапии, а также о его хорошей переносимости. Наиболее убедительна на данный момент доказательная база для применения буспирона в лечении ГТР, а также в потенцировании действия антидепрессантов при депрессивных расстройствах. Однако имеющиеся предварительные данные указывают на то, что буспирон также может оказывать положительный эффект при других тревожных расстройствах, расстройствах аутистического спектра, синдроме дефицита внимания, гипосексуальности, негативной симптоматике шизофрении, а также в коррекции ряда побочных эффектов психотропной терапии [34].

Важной является возможность длительного применения этого препарата. Можно предположить, что

применение буспирона, согласно наблюдениям, оказывает больший эффект при коморбидных депрессивных и панических расстройствах. Также следует отметить хороший эффект буспирона при комбинированной с антидепрессантами терапии резистентных депрессивных расстройств [35].

Терапия расстройств тревожно-депрессивного спектра нередко ассоциирована с применением анксиолитиков бензодиазепинового ряда [18, 22, 24, 36]. Буспирон, в отличие от бензодиазепинов, не вызывает привыкания, не проявляет миорелаксирующего действия, а после завершения курса лечения не развиваются симптомы отмены. Необходимо отметить, что противотревожный эффект буспирона (Спитомин®) проявляется между 7-м и 14-м днями терапии [35].

В исследовании А. Васильевой приводятся результаты, полученные при комбинированной терапии панического расстройства в общей кардиологической практике [37]. Пациентам назначали Спитомин® (буспирон) в дозе 30 мг/сут (по 10 мг 3 раза в день) в течение 6 нед., а также курс индивидуальной краткосрочной директивной когнитивно-поведенческой психотерапии, всего 12–15 сеансов. Исследование показало, что комбинированная терапия, включающая препарат Спитомин® и когнитивно-поведенческую психотерапию, значительно снижает тревожность и панические симптомы у пациентов с ГТР. После лечения уровень общей тревоги по шкале HARS уменьшился более чем на 50%, что свидетельствует о терапевтической эффективности метода. Также было отмечено улучшение психического состояния по шкале MADRS и снижение ситуативной тревожности по методике Спилбергера – Ханина. Данное исследование подтверждает целесообразность использования комбинированной терапии в клинической практике для лечения тревожного расстройства [37].

Можно утверждать, что использование комбинированной терапии с применением буспирона (Спитомина®) и индивидуальной когнитивно-поведенческой психотерапии представляет собой предпочтительный подход к лечению панических расстройств. Накопленный опыт даст возможность специалистам в области психиатрии, психотерапии, неврологии и общей медицинской практики глубже понять преимущества использования Спитомина при лечении пациентов с приступами тревоги, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности терапии.

Ниже приведен клинический пример терапии, который показывает практику применения буспирона (Спитомин®) для лечения тревожно-депрессивной симптоматики, а также аугментирующих свойств препарата.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под наблюдением врачей-психиатров пациентка М., 19 лет.

Пациентка предъявляла жалобы на сниженное настроение, учащение приступов тревоги, мешающих работать и даже соблюдать личную гигиену.

Анамнез. Поступила впервые. Родилась в г. Иваново. Мать описывает как слабохарактерную, отца не помнит. С двухлетнего возраста воспитывалась отчимом, властным, лицемерным, за провинности часто ставил в угол, из-за чего с раннего детства кусала себе губы. Росла и развивалась по возрасту, посещала детский сад, неполных семи лет пошла в школу. Училась хорошо, тяготела к точным наукам. Часто меняла школы в связи с переездами по съемным квартирам, но успеваемость от этого не снижалась, окончила информационно-математический класс. Подруги и друзья были, очень любила рисовать. С 4 по 7 класс посещала театральный кружок, но после расширения театра перестала в него ходить, поскольку чувствовала себя некомфортно среди многочисленных незнакомых людей. После окончания 11 классов школы прошла курсы по рисованию, отработала по профессии год, затем работала сотрудником ресторана быстрого питания, полгода назад уволилась по собственному состоянию из-за постоянных приступов тревоги. Психоактивные вещества не употребляет. Проживает в г. Москве с матерью, бабушкой, младшей сестрой и братом, взаимоотношения описывает как доброжелательные, прописана в г. Иваново. В отношениях с мужчинами не состояла. На «Медпортале» имеются сведения, что состоит в группе неучтенных больных в психоневрологическом диспансере (ПНД) с диагнозом «F41.1 (Генерализованное тревожное расстройство)». Со слов пациентки, с 2019 г. по 2021 г. на фоне приступов тревоги после конфликтов с отчимом стала наносить себе порезы и прижигать себя сигаретами, «тогда словила психоз, что все, это навсегда, выхода от этого нет, поскольку не хотела рассказывать обо всем матери, чтоб ее не расстраивать, предпочитала вымещать все на себе». Впервые обратилась за психиатрической помощью в августе 2022 г. Получала различную терапию, выделить эффективность отдельного препарата не может. Последнюю схему терапии принимала в течение 11 мес. В схему терапии входили следующие препараты: флуоксетин 40 мг, ламотриджин 25 мг, кветиапин 50 мг. В конце июля отметила ухудшение состояния, появилась бессоница, усилилась тревога, снизился фон настроения, а также отмечала, что на протяжении терапии масса тела увеличилась – порядка 15 кг. В начале августа прекратила самостоятельно терапию. В течение первой недели сентября психическое состояние значительно ухудшилось: усилилась тревога, без видимых причин внезапно начинала ощущать учащенное сердцебиение, возникал страх смерти, ощущение «остановки сердца». Появилось избегающее поведение, стала бояться заходить в ванную, так как там тревога усиливалась. Стало сложно соблюдать личную гигиену. Нарушился сон (не могла уснуть до 5 утра), снизилось настроение, пропал аппетит. Не возобновила прием поддерживающей терапии в связи с тем, что пыталась справиться с состоянием своими силами, прибегая к техникам релаксации и использованию различных успокаивающих настоев и безрецептурных противотревожных препаратов. Кроме того, боялась увеличения массы тела и «гормональных сбоев». Не справлялась с повседневными делами, так

как все время находилась в ожидании усиления тревоги. 08.09.2023 г. самостоятельно вызвала себе скорую медицинскую помощь, к пациентке направлен врач-психиатр психиатрического отделения неотложной помощи психиатрической клинической больницы (ПКБ). Просила ей помочь, согласилась на госпитализацию в ПКБ. Доставлена в ПКБ в добровольном порядке.

Сопутствующие заболевания: миопия, себорейный дерматит, псориаз.

Социально-бытовые условия удовлетворительные. Вредные привычки отрицает.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования, неврологический статус – без особенностей. В общем анализе крови, мочи, коагулограмме – без отклонений. В биохимическом анализе крови: общий холестерин – 5,5 ммоль/л. Электрокардиограмма: синусовый ритм, 87 уд/мин.

Диагноз при поступлении в стационар: F41.1 «Генерализованное тревожное расстройство, стадия декомпенсации, инсомнический синдром у акцентуированной личности».

Для уточнения диагноза было проведено экспериментально-психологическое исследование, основанное на современных принципах диагностики [38–42], которое показало высокий уровень тревоги, сниженный фон настроения, нарушение когнитивных процессов в результате нестабильного психоэмоционального состояния. В процессе подбора терапии был выбран комбинированый подход с включением когнитивно-поведенческой психотерапии и применение антидепрессивной противотревожной фармакологической терапии, в соответствии с имеющимися рекомендациями [30, 43–45].

В результате подбора лечения учитывалось то, что пациентка склонна к набору веса, а также склонна к самокоррекции терапии при появлении побочных эффектов. В связи с этим выбор терапии пал на использование буспирона (Спитомин®) 20 мг/сут, сертралина (Стимулотон) 100 мг/сут. В течение двух недель состояние стабилизировалось, панические атаки редуцировались, пациентка выписана с рекомендацией продолжения поддерживающей психофармакологической терапии и когнитивно-поведенческих психотерапевтических сеансов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами данного расстройства могли быть социально-бытовые условия, стресс, проблемные взаимоотношения с окружающими, личностные черты, способствующие возникновению расстройства.

В связи с тем что данная клиническая симптоматика не является специфичной для ГТР, было дополнительно проведено экспериментальное психологическое исследование (ЭПИ). По итогу на основании данных анамнеза, ЭПИ и ответа на медикаментозную терапию был установлен диагноз: F41.1 «Генерализованное тревожное расстройство».

В представленном клиническом случае пациентка страдала от ГТР (F41.1), которое характеризовалось распространенной тревогой, бессонницей, паническими атаками. Состояние пациентки ухудшилось после прекращения терапии, что привело к усилению симптомов и нарушению повседневной жизни. Обострение состояния у пациентки сопровождалось снижением настроения, частыми приступами тревоги, бессонницей, избегающим поведением, нарушением личной гигиены, паническими атаками. Прием поддерживающей терапии ею был прекращен в связи с появлением побочных эффектов, а также потерей эффективности психофармакотерапии.

Диагностирование патологического состояния и установление диагноза было первой частью работы. В последующем для коррекции состояния и поддержания медикаментозной ремиссии требовалось назначение корректной терапии.

В данном клиническом примере использовался комплексный подход к лечению. Для проведения максимально эффективной психотерапевтической работы было необходимо назначение психофармакотерапии. Такой подход не только обеспечил выравнивание фона настроения, редукции тревоги, но также поспособствовал разрешению и принятию психотравмирующих факторов. Такой подход обеспечит стойкую ремиссию и снизит риск возникновения подобного обострения состояния в будущем.

Схема лечения изначально состояла из сертралина 100 мг/сут, но по результатам повторного ЭПИ был выявлен умеренный уровень тревоги, который требовал коррекции. Для снижения тревожного фона добавлен Спитомин 20 мг/сут. После коррекции психофармакотерапии состояние пациентки стабилизировалось, редуцировался тревожный фон. Для оценки эффективности проведенного лечения планируется прием медикаментозной терапии и проведение психотерапии в течение 1 года.

В представленном клиническом случае тревога явилась основным ведущим симптомом ГТР. Купирование тревоги при помощи Спитомина привело к окончательной стабилизации состояния и позволило говорить о ключевой роли препарата в установлении медикаментозной ремиссии. Особенностью случая является то, что при наличии достаточно небольших дозировок препаратов в комплексе с когнитивно-поведенческой психотерапией удалось добиться достаточно быстрой стабилизации состояния и снизить риск возникновения возможных побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТР являются одной из основных проблем здравоохранения, с распространенностью до 30% среди населения США и Европы. Женщины и молодые люди чаще страдают от этих расстройств, которые также остаются значимыми и в пожилом возрасте. Лечение тревожно-депрессивных расстройств требует комплексного подхода, включая психотерапию и психофармакотерапию. Особое внимание уделяется выбору лекарственных средств, особенно для людей, чья работа требует высокой концентрации внимания, а также для пожилых и коморбидных пациентов. Исследования показывают, что буспирон оказывает

значимый эффект в лечении различных психических расстройств и может использоваться в долгосрочной терапии без развития привыкания или симптомов отмены. Комбинированная терапия с применением буспирона и адекватные психотерапевтические методики являются предпочтительным подходом к лечению панических расстройств.

Представленный клинический случай демонстрирует пример успешного патогенетически обоснованного подхода к ведению пациентки с ГТР. Комплексная диагностика позволила в кратчайшие сроки установить точный диагноз и сформировать оптимальную схему терапии. Своевременный подбор комбинированной психофармакотерапии и применение психотерапевтических методик привели к достаточно быстрому купированию состояния и установлению стойкой медикаментозной ремиссии.

Поступила / Received 10.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.07.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

1. Shevlin M, McBride O, Murphy J, Miller JG, Hartman TK, Levita L et al. Anxiety, depression, traumatic stress and COVID-19-related anxiety in the UK general population during the COVID-19 pandemic. *BJPsych Open*. 2020;6(6):e125. https://doi.org/10.1192/bjo.2020.109.
2. Davis LL, Schein J, Cloutier M, Gagnon-Sanschagrin P, Maitland J, Urganus A et al. The Economic Burden of Posttraumatic Stress Disorder in the United States From a Societal Perspective. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(3):21m14116. https://doi.org/10.4088/jcp.21m14116.
3. Аронов ПВ, Бельская ГН, Никифоров ИА. Клинический опыт ведения пациентов с тревожным расстройством. *РМЖ*. 2023;(3):35–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskiy_opyt_vedeniya_pacientov_s_trevoghnym_rasstroystvom/.
Nikiforov IA, Aronov PV, Belskaya GN. Clinical experience in patient management with anxiety disorder. *RMJ*. 2023;(3):35–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskiy_opyt_vedeniya_pacientov_s_trevoghnym_rasstroystvom/.
4. Корабельникова ЕА. Тревожные расстройства в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(1):79–85. https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16022.
Korabelnikova EA. Anxiety disorders in the context of the Covid-19 pandemic. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):79–85. (In Russ.) https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16022.
5. Tee ML, Tee CA, Anlacan JP, Aligam KJG, Reyes PWC, Kuruchittham V, Ho RC. Psychological impact of COVID-19 pandemic in the Philippines. *J Affect Disord*. 2020;277:379–391. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.043.
6. Khan AH, Sultana MS, Hossain S, Hasan MT, Ahmed HU, Sikder MT. The impact of COVID-19 pandemic on mental health & wellbeing among home-quarantined Bangladeshi students: A cross-sectional pilot study. *J Affect Disord*. 2020;277:121–128. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.135.
7. Пизова НВ, Пизов АВ. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции. *Лечебное дело*. 2020;(1):82–88. Режим доступа: https://elibrary.ru/shrmud.
Pisova NV, Pisov AV. Depression and Post-traumatic Stress Disorder in Patients with COVID-19. *Lechebnoe Delo*. 2020;(1):82–88. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/shrmud.
8. Bäuerle A, Teufel M, Musche V, Weismüller B, Kohler H, Hetkamp M et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Public Health*. 2020;42(4):672–678. https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa106.
9. Дмитриев МН, Баева ДО, Славгородская МС. Клинический случай впервые возникшего в постковидный период биполярного аффективного расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3):125–129. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124031125.
Dmitriev MN, Baeva DO, Slavgorodskaya MS. A clinical case of the new-onset bipolar affective disorder in the postcovid period. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3):125–129. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2024124031125.
10. Левин ОС, Чимагомедова АШ, Арефьева АП. Тревожные расстройства в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(6):113–118. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061113.
Levin OS, Chimagomedova ASh, Arefyeva AP. Anxiety in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(6):113–118. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061113.
11. Бобров АЕ, Усатенко ЕВ. Концепция тревожных расстройств: основные тенденции развития. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(4):62–70. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/qammeh.
Bobrov AE, Usatenko EV. The concept of anxiety disorders: main development trends. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(4):62–70. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/qammeh.
12. Мартынихин ИА. Гендерные различия эпидемиологии и патогенеза депрессивных и тревожных расстройств в контексте их влияния на эффективность терапии сертралином (Золофтом). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2019;(3):52–58. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/xboaqx.
Martynikhin IA. Gender differences in the epidemiology and pathogenesis of depressive and anxiety disorders in the context effectiveness of sertraline (Zoloft). *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2019;(3):52–58. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/xboaqx.
13. Дзампаев АТ, Суворова ИА, Дамулин ИВ. Клинический потенциал и перспективы применения препарата буспирон в терапии тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):94–104. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/stxutz.
Dzampaev AT, Suvorova IA, Damulin IV. Clinical potential and possibilities of using buspirone in the treatment of anxiety disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(8):94–104. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/stxutz.
14. Чижова ОА, Юзбашян ПГ. Алекситимия и самоповреждающее поведение у лиц с пограничным расстройством личности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):102–108. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124011102.
Chizhova OA, Yuzbashyan PG. Alexithymia and self-harm in people with borderline personality disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(1):102–108. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2024124011102.
15. Leichsenring F, Heim N, Leweke F, Spitzer C, Steinert C, Kernberg OF. Borderline Personality Disorder: A Review. *JAMA*. 2023;329(8):670–679. https://doi.org/10.1001/jama.2023.0589.
16. Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord*. 2020;70:102196. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102196.
17. Dutheil F, Mondillon L, Navel V. PTSD as the second tsunami of the SARS-Cov-2 pandemic. *Psychol Med*. 2021;51(10):1773–1774. https://doi.org/10.1017/s0033291720001336.
18. Ромасенко ЛВ, Александровский ЮА, Махов ВМ, Чичкова НВ, Пархоменко ИМ, Кадушина ЕБ и др. Генерализованное тревожное расстройство у пациентов общей медицинской практики: клиника, лечение. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015;(3):56–59. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/ukkehn.
Romasenko LV, Alexandrovsky YuA, Makhov VM, Chichkova NV, Parkhomenko IM, Kadushina EB et al. Generalized anxiety disorder in patients of general medical practice: clinical features, therapy. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2015;(3):56–59. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/ukkehn.
19. Шавловская ОА, Кузнецов СЛ. Коррекция тревожных нарушений: фокус на коморбидного пациента. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):67–71. Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32479.
Shavlovskaya OA, Kuznetsov SL. Correction of anxiety disorders: focus on a comorbid patient. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(4):67–71. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32479.
20. Медведев ВЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111–116. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-111-116.
Medvedev VE. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111–116. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-111-116.
21. Тревожный век, тревожные сердца. XV междисциплинарная конференция «Вейновские чтения». Сателлитный симпозиум компании «Эгис». *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(14):50–56. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/3c1/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_psikhiatriya_2_2019.pdf.
An anxious age, anxious hearts. XV interdisciplinary conference "Vane readings". Egis Satellite Symposiumon. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(14):50–56. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/

iblock/3c1/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_psikhiatriya_2_2019.pdf..
22. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10173):768–777. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31793-8.
23. de Vries YA, de Jonge P, van den Heuvel E, Turner EH, Roest AM. Influence of baseline severity on antidepressant efficacy for anxiety disorders: meta-analysis and meta-regression. *Br J Psychiatry*. 2016;208(6):515–521. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.173450.
24. Roles S. The largest meta-analysis of pharmaceutical treatments of Generalised Anxiety Disorder consolidates current knowledge and reveals convincing effectiveness of Venlafaxine. *Evid Based Nurs*. 2020;23(3):74. https://doi.org/10.1136/ebnurs-2019-103111.
25. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):300–302. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30073-0.
26. Троицкий МС, Токарев АР, Паньшина МВ. Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(1):61–70. https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-15995.
Troitsky MS, Tokarev AR, Panshina MV. Possibilities of non-medicine and medicinal therapies of alert disorders (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2018;25(1):61–70. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-15995.
27. Ладыженский МЯ, Городничев АВ, Костюкова ЕГ. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? *Современная терапия психических расстройств*. 2014;(2):20–25. Режим доступа: https://elibrary.ru/syqkct.
Ladyzhensky MYa, Gorodnichev AV, Kostyukova EG. Benzodiazepine anxiolytics: demand are they today? *Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;(2):20–25 (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/syqkct.
28. Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. 2015;30(8):1037–1047. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.003.
29. Незнамов ГГ, Метлина МВ, Богданова НИ, Кузнецов НА, Сюняков СА. Субъективная оценка больными действия анксиолитиков: зависимость от структуры тревожных расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(3):10–18. Режим доступа: https://elibrary.ru/zmqsml.
Neznamov GG, Metlina MV, Bogdanova NI, Kuznetsov NA, Syunyakov SA. The subjective evaluation by patients of the effects of anxiolytics: the dependence on the syndromal structure of anxiety disorders. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2017;19(3):10–18. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/zmqsml.
30. Васильева АВ. Клинические рекомендации и стандарты лечения посттравматического стрессового расстройства: фокус на симптомы психофизиологического возбуждения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5):58–68. https://doi.org/10.17116/jnevro202412405158.
Vasilyeva AV. Posttraumatic stress disorder clinical guidelines and treatment standards: focus on the symptoms of the psychophysiological arousal. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(5):58–68. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202412405158.
31. Нехорошкова АН, Большевидцева ИЛ. Нейробиологические предпосылки формирования тревожных состояний. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета*. 2016;(3):24–36. Режим доступа: https://vestnikgum.ru/archive/?ELEMENT_ID=258831.
Nekhoroshkova AN, Bolshevidtseva IL. Neurobiological prerequisites for the formation of anxiety states. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University*. 2016;(3):24–36. (In Russ.) Available at: https://vestnikgum.ru/archive/?ELEMENT_ID=258831.
32. Григорова ОВ, Ахапкин РВ, Александровский ЮА. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):111–120. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101111.
Grigorova OV, Akhapkin RV, Alexandrovsky Yu A. Modern concepts of pathogenetic therapy of anxiety disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10):111–120. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101111.
33. Петрова НН. Буспирон в терапии аддиктивных расстройств: прошлое, настоящее, будущее. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):644–649. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-5.
Petrova NN. Buspiron in the treatment of addictive disorders: past, present, future. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(10):644–649. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-5.
34. Быков ЮВ, Беккер РА. Буспирон в практике врача-психиатра: только ли анксиолитик? *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(5):32–52. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/zvytvj.
Bykov YuV, Becker RA. Buspiron in psychiatric practice: is it only an anxiolytic? *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2017;19(5):32–52. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/zvytvj.
35. Цыбуля ОВ, Поплавская АВ, Кожанов ЮВ. Эффективность буспирона (спитомина) при терапии коморбидных психических расстройств. *Лекарственный вестник*. 2017;11(1):38–43. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/yrxbzj.
Tsybulya OV, Poplavskaya AV, Kozhanov Yu V. The effectiveness of buspiron (spitomine) in the treatment of comorbid mental disorders. *Lekarstvennyi Vestnik*. 2017;11(1):38–43. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/yrxbzj.
36. Вельтищев ДЮ. Диагностика и лечение генерализованного тревожного расстройства (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2018;(3):26–37. https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16769.
Veltischev DY. Diagnostics and treatment of generalized anxiety disorder (Literature review). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2018;(3):26–37. (In Russ.) https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16769.
37. Васильева А, Караваева Т, Полторак С. Комбинированная терапия панических расстройств в кардиологической практике. *Врач*. 2017;28(8):18–21. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/zevatf.
Vasilyeva A, Karavaeva T, Poltorak S. Combined therapy for panic disorders in cardiology practice. *Vrach*. 2017;28(8):18–21. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/zevatf.
38. Волель БА, Петелин ДС, Ахапкин РВ, Малютина 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.
Volel BA, Petelin DS, Akhapkin 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.
39. Мартынихин ИА, Незнанов НГ. Особенности диагностики генерализованного тревожного расстройства российскими психиатрами: результаты исследования с использованием оценки кратких клинических описаний. *Современная терапия психических расстройств*. 2018;(4):51–59. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/vpkbpm.
Martynikhin IA, Neznanov NG. Special Aspects of Generalized Anxiety Disorder Diagnosing Among Russians Psychiatrists: the Results of a Vignette Study. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2018;(4):51–59. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/vpkbpm.
40. Боголепова АН. Когнитивные нарушения при посттравматическом стрессовом расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5):69–74. https://doi.org/10.17116/jnevro202412405169.
Bogolepova AN. Cognitive impairment in post-traumatic stress disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(5):69–74. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202412405169.
41. Van Praag DLG, Cnossen MC, Polinder S, Wilson L, Maas AIR. Post-Traumatic Stress Disorder after Civilian Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Rates. *J Neurotrauma*. 2019;36(23):3220–3232. https://doi.org/10.1089/neu.2018.5759.
42. Diminich ED, Clouston SAP, Kranidis A, Kritikos M, Kotov R, Kuan P et al. Chronic Posttraumatic Stress Disorder and Comorbid Cognitive and Physical Impairments in World Trade Center Responders. *J Trauma Stress*. 2021;34(3):616–627. https://doi.org/10.1002/jts.22631.
43. Караваева ТА, Васильева АВ, Идрисов КА, Ковлен ДВ, Незнанов НГ, Пономаренко ГН и др. *Посттравматическое стрессовое расстройство: клинические рекомендации*. М.; 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/753_1.
44. Костюкова ЕГ, Ладыженский МЯ. Дифференцированная фармакотерапия генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2018;(1):45–52. https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.44.11591.
Kostyukova EG, Ladyzhensky MYa. Differentiated pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2018;(1):45–52. (In Russ.) https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.44.11591.
45. Караваева ТА, Васильева АВ, Полторак СВ, Колесова ЮП. Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016;(1):3–9. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/wfetfj.
Karavaeva TA, Vasilyeva AV, Poltorak SV, Kolesova Yu P. Principles and algorithms of neurotic level anxiety disorders (anxiety-phobic, panic and generalized anxiety disorder psychopharmacological treatment. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;(1):3–9. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/wfetfj.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **П.В. Аронов**
Написание текста – **Д.И. Черепахин, Г.Н. Бельская**
Сбор и обработка материала – **Д.И. Черепахин, П.В. Аронов**
Обзор литературы – **Д.И. Черепахин, Г.Н. Бельская**
Анализ материала – **Г.Н. Бельская**
Редактирование – **Г.Н. Бельская**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.Н. Бельская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Pavel V. Aronov**
Text development – **Dmitriy I. Cherepakhin, Galina N. Belskaya**
Collection and processing of material – **Dmitriy I. Cherepakhin, Pavel V. Aronov**
Literature review – **Dmitriy I. Cherepakhin, Galina N. Belskaya**
Material analysis – **Galina N. Belskaya**
Editing – **Galina N. Belskaya**
Approval of the final version of the article – **Galina N. Belskaya**

Информация об авторах:

Аронов Павел Владимирович, к.м.н., доцент, психиатр-нарколог, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; info@fnkc-fmba.ru
Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая Многопрофильным клинико-диагностическим центром, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; belskaya@neurology.ru
Черепахин Дмитрий Игоревич, врач-психиатр, Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2; dimadimacher@gmail.com

Information about the authors:

Pavel V. Aronov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Psychiatrist-Narcologist, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russia, 125367; info@fnkc-fmba.ru
Galina N. Belskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Multispecialty Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; belskaya@neurology.ru
Dmitriy I. Cherepakhin, Psychiatrist, Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; dimadimacher@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-514

Обзорная статья / Review article

Бессонница у женщин в пери- и менопаузальном периодах и при некоторых соматических заболеваниях

Н.В. Пизова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов[2], 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

Бессонница становится все более распространенным состоянием в современном обществе и приводит к серьезным проблемам для здоровья и благополучия людей. Различия во сне между мужчинами и женщинами проявляются в раннем возрасте и далее наблюдаются на протяжении всей жизни, при этом женщины сообщают о более низком качестве сна и подвергаются большему риску развития бессонницы по сравнению с мужчинами. Некоторые исследования показывают, что мужчины и женщины различаются по нейрогормональной секреции, биологическим процессам и морфологии мозга. Значительное число женщин испытывают трудности со сном в преддверии менопаузы и после нее, при этом трудность с наступлением сна, короткая продолжительность сна и плохое качество сна являются наиболее распространенными симптомами. Этиология нарушений сна у женщин в период менопаузы до сих пор не ясна и, по-видимому, отличается в зависимости от конкретных симптомов расстройства сна. Тем не менее потенциальные факторы включают в себя саму менопаузу, старение, вазомоторные симптомы, депрессию, тревогу и многие другие заболевания, такие как сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания и психосоциальные факторы. Бессонница может проявляться отдельно или в сочетании с другими заболеваниями или расстройствами психического здоровья, и, если ее не лечить, она может увеличить вероятность развития и обострения любого из этих состояний. Менопауза часто сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Бессонница считается установленным фактором риска развития инфаркта миокарда, в т. ч. и у женщин. В исследованиях проблем со сном были обнаружены гендерные различия со значительными ассоциациями у женщин в отношении артериальной гипертензии, распространенности дислипидемии, ожирения и сахарного диабета. Диагностика бессонницы в значительной степени основана на квалифицированном сборе анамнеза. Лечение бессонницы основано на двух стратегиях, которые могут использоваться по отдельности или в комбинации: когнитивно-поведенческая терапия бессонницы и фармакологическое лечение.

Ключевые слова: бессонница, женщины, пери- и менопаузальный периоды, сердечно-сосудистые заболевания, кардиометаболические нарушения, лечение, доксиламин

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Бессонница у женщин в пери- и менопаузальном периодах и при некоторых соматических заболеваниях. *Медицинский совет*. 2024;18(22):38–45. https://doi.org/10.21518/ms2024-514.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia in peri- and post-menopausal women and in some somatic diseases

Nataliia V. Pizova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov[2], 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

Insomnia is becoming increasingly common in modern society and leads to significant issues for people's health and well-being. Sex differences in sleep begin at an early age and continue throughout life. At the same time, women report poorer sleep quality and have higher risk for insomnia than men. Some studies show that men and women differ in their neurohormonal secretion, biological processes, and brain morphology. A significant number of women experience sleep difficulties in the approach to menopause and beyond, with the most common symptoms being difficulty in initiating sleep, short sleep duration, and poor sleep quality. The aetiology of sleep disorders in postmenopausal women isn't yet still clear and seems to be different according to the specific symptoms of sleep disorder. However, potential factors include menopause itself, ageing, vasomotor symptoms, depression, anxiety, and many other diseases such as cardiovascular, endocrine, and psychosocial factors. Insomnia may occur alone or with other medical or mental health conditions. If left untreated, it may increase the risk for developing and worsening any of these conditions. Menopause is often associated with elevated risks of cardiovascular diseases. Insomnia is considered as an established

© Пизова НВ, Пизов АВ, 2024

risk factor for myocardial infarction, including in women. Sex differences have been detected in studies of sleep problems, with significant associations in women with regard to hypertension, the prevalence of dyslipidaemia, obesity, and diabetes. Diagnosis of insomnia is largely based on skilled history taking. Insomnia treatment is based on two strategies that may be used isolatedly or in combination: cognitive behavioural therapy for insomnia and pharmacological treatment.

Keywords: insomnia, women, peri- and menopausal periods, cardiovascular diseases, cardiometabolic disorders, treatment, doxylamine

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Insomnia in peri-menopausal and post-menopausal women and in some somatic diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):38–45. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-514.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы со сном являются одной из самых распространенных медицинских жалоб. Недостаток сна связан со значительным снижением работоспособности, нарушением функции в дневное время и увеличением расходов на здравоохранение [1]. Бессонница серьезно угрожает физическому и психическому здоровью людей [2, 3]. С увеличением нагрузки на работе и ускорением темпа жизни заболеваемость бессонницей увеличивается с каждым годом, и в тяжелых случаях заболевание может длиться более 10 лет [4, 5]. В период с 1993 по 2015 г. постановка диагноза «Бессонница» во время визитов к врачу в США увеличилась в 11 раз, с 800 тыс. до 9,4 млн [6]. Кроме того, бессонница связана с более высокими затратами, особенно у пациентов с сопутствующими медицинскими или психическими расстройствами [7, 8].

Бессонница, согласно Международной классификации нарушений сна (ICSD-3, 2014 г.), определяется как самостоятельное расстройство, независимо от причины или сопутствующих заболеваний [9]. Диагностические критерии бессонницы включают трудности с засыпанием (бессонница с началом сна), трудности с поддержанием сна (бессонница поддержания сна), ранние утренние пробуждения в сочетании с невозможностью снова заснуть (терминальная бессонница) и комбинированную бессонницу (более одной из этих категорий) [10]. Бессонница является кратковременной, если симптомы по продолжительности присутствуют менее 3 мес., и хронической, если симптомы возникают 3 или более раза в неделю в течение 3 мес. или дольше.

Половые различия в проблемах со сном широко обсуждаются в статьях. Физиологический режим сна может отличаться у женщин и мужчин, что может отражать вариабельность факторов риска и симптомов нарушений сна [11]. Мужчины и женщины демонстрируют различия в морфологии тела и мозга, биологических процессах и секреции нейрогормонов, которые могут влиять на регуляцию поведенческих и физиологических функций, включая сон и циркадные ритмы [12]. У мужчин и женщин отмечены различия в этиологии бессонницы, ее клинических проявлениях, а также в отношении пациента к бессоннице и возможности справляться с ней [13]. Предыдущие эпидемиологические исследования показали, что женщины более склонны, чем мужчины, испытывать симптомы бессонницы [14]. Биологические переменные, как правило, взаимодействуют с психосоциальными факторами, что также способствует различиям во сне и/или циркадных ритмах и предрасположенности к развитию расстройств сна между женщинами и мужчинами [12].

Метаанализ распространенности бессонницы среди населения в целом на разных континентах показал, что общая распространенность составляет 22% и что женщины в 1,5 раза чаще страдают бессонницей по сравнению с мужчинами [15]. Женское население на определенных этапах своей жизни может быть более уязвимым к бессоннице. Гормональные изменения в различные периоды жизни женщины могут оказывать влияние на качество сна у женщин в подростковом возрасте, во время беременности и после родов или в период менопаузы [16–19].

НАРУШЕНИЯ СНА В ПЕРИ- И МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ

Естественная менопауза — стойкое отсутствие менструаций, обусловленное возрастным прекращением гормональной функции яичников. Диагноз ставится ретроспективно через 12 мес. от последней менструации. Возраст своевременной менопаузы составляет в среднем 51–52 года [20, 21]. Менопаузальный переход, или перименопауза, начинается в среднем за 4 года до последней менструации и характеризуется нерегулярным менструальным циклом, появлением приливов жара, нарушением сна, перепадами настроения и другими симптомами. На ранней стадии менопаузального перехода несколько возрастает продукция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), уровень эстрадиола не изменяется, а концентрация прогестерона значительно снижается. На поздней стадии менопаузального перехода (стойкое отсутствие менструаций более 60 дней) отмечается тенденция к повышению уровня ФСГ в пролиферативную фазу цикла на фоне стабильно низких показателей антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В. Постменопауза – период после наступления менопаузы, который характеризуется прогрессирующим повышением уровней ФСГ, снижением эстрадиола, АМГ и ингибина В [21–23].

Переход к менопаузе может быть сложным временем для женщин, поскольку он связан с рядом физических и психологических симптомов, которые затрагивают большинство женщин в период менопаузы. Депрессия и бессонница – два распространенных симптома, которые женщины испытывают во время менопаузального перехода. Эти симптомы могут негативно влиять на их

здоровье, благополучие и повседневную деятельность, приводя к снижению общего качества жизни [20]. Менопауза негативно влияет на качество сна, вызывая бессонницу. Опрос более 12 000 женщин в рамках исследования женского здоровья в разных странах (SWAN) показал, что почти 40% женщин испытывают трудности со сном во время менопаузального перехода [24].

Женщины в пери- и постменопаузе имеют высокие показатели нарушений сна и жалоб на бессонницу, варьирующиеся от 35 до 60%, в дополнение к другим расстройствам сна, таким как обструктивное апноэ сна и синдром беспокойных ног, которые часто не диагностируются [25–27]. По данным Исследования женского здоровья (SWAN), распространенность расстройств сна увеличивается с возрастом. Распространенность нарушений сна варьирует от 16 до 42% у женщин в пременопаузе, от 39 до 47% – у женщин в перименопаузе и от 35 до 60% – у женщин в постменопаузе [28]. C. Ciano et al. показали, что симптомы бессонницы присутствовали у 31–42% женщин в перименопаузе, при этом возникновение симптомов бессонницы было в 1,3 раза выше у женщин на поздней стадии перименопаузы, чем на ранней стадии перименопаузы [29]. Изменение гормонального баланса, происходящее во время естественного течения перименопаузы, может увеличить риск развития бессонницы из-за следующих факторов: вазомоторных симптомов, нарушающих цикл сна, сопутствующих психологических расстройств, таких как тревога и депрессия, которые способствуют нарушению сна, а также изменений центрального нейронного контроля состояний «сон – бодрствование» [30, 31].

В 2005 г. в заявлении Национального института здравоохранения о состоянии науки нарушение сна упоминается как основной симптом менопаузы [32]. Многие недавние исследования подтверждают субъективное ухудшение качества сна начиная с перименопаузального периода. Нарушения сна в основном связаны с фрагментацией сна, увеличением числа пробуждений и плохим качеством сна. В лонгитюдном исследовании, в котором наблюдали за женщинами в пременопаузе в течение 5 лет, предикторы развития плохого сна во время перименопаузы включали исходные депрессивные симптомы, дневную сонливость и препараты, активирующие центральную нервную систему (ЦНС) [33].

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ НЕКОТОРЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти среди женщин, и примерно 30% женщин умирают от той или иной формы ССЗ [34, 35]. Возраст женщин от 40 до 65 лет [36], который включает в себя переход к менопаузе, является критическим временем как для здоровья сердечно-сосудистой системы, так и для сна. Для женщин этот возраст часто является временем ускоренного накопления основных сосудистых факторов риска, выходящего за рамки только последствий старения [37–39]. Кроме того, возраст 40–65 лет – это время, когда проблемы со сном становятся очевидными: от 40 до 50% женщин сообщают о проблемах со сном в этом возрасте [26, 40]. Недостаточный сон связан с повышенным риском ССЗ, при этом важность сна для здоровья сердечно-сосудистой системы подчеркивается его недавним включением в список Life'sEssential 8 (контрольный список здорового образа жизни и оздоровительных мер, поддерживающих здоровье сердечно-сосудистой системы) Американской кардиологической ассоциации [41]. Нарушения начала и поддержания сна ассоциировались с увеличением частоты инфаркта миокарда (ИМ). Выявлено, что риск развития ИМ был выше среди женщин, страдающих бессонницей [42].

Менопауза часто сопровождается повышенным риском ССЗ и проблем со сном [43–45]. Во время нормального физиологического процесса менопаузы снижение фолликулярной функции яичников часто приводит к истощению эстрогенов, способствуя развитию ряда кардиометаболических рисков, таких как центральное ожирение, снижение толерантности к глюкозе, повышение артериального давления, аномальные уровни липидов в плазме крови, а также воспаление сосудов и, как следствие, значительное увеличение риска ССЗ и смертности в этой группе женщин [46, 47]. Также сообщалось, что гормональные изменения, происходящие во время менопаузы, коррелируют с различными проблемами со сном [48]. По результатам исследования SWAN (включало 3 302 женщины в возрасте в среднем 46 лет) с медианой времени наблюдения 19,15 года было зарегистрировано 202 фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых события, а также было показано, что бессонница и короткая продолжительность сна в среднем возрасте связаны с возникновением ССЗ у большой выборки женщин [49, pp. 175–188]. Также по результатам этого исследования отмечено, что нарушения сна были связаны с повышением систолического и диастолического артериального давления и повышенным риском возникновения артериальной гипертензии (АГ) при последующем наблюдении.

Недавние данные также связывают плохой сон с субклиническими маркерами риска ССЗ [50, 51]. Плохое субъективное качество сна и короткая продолжительность сна, по данным актиграфии, ассоциировались с повышенным атеросклерозом сонных артерий у женщин в пери-/постменопаузе независимо от приливов [50]. Рандомизированное контролируемое исследование длительности сна 4 ч против 8–9 ч показало, что короткая продолжительность сна связана с увеличением как дневного, так и ночного артериального давления, преимущественно у женщин [52].

Достаточный восстанавливающий сон имеет решающее значение для оптимального функционирования всех систем организма [53]. Плохое качество сна и экстремальные значения продолжительности сна (короткий $\leq$ 6 ч или длительный $\geq$ 9 ч) связаны с ухудшением сердечно-сосудистых и кардиометаболических заболеваний (например, АГ, ИМ, инсультом, ожирением, метаболической дисфункцией) и увеличением заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2-го типа [54–58]. В недавно опубликованном исследовании анализировалась связь между кардиометаболическими факторами и симптомами бессонницы

или продолжительностью сна. В исследовании использовались данные бразильского исследования здоровья взрослых, в котором приняли участие 7 491 женщина и 6 232 мужчины. Анкеты включали вопросы о социально-экономических условиях, образе жизни и характеристиках сна. Также были взяты образцы крови натощак для определения уровня холестерина в сыворотке крови, триглицеридов и гликозилированного гемоглобина. Кроме того, измеряли артериальное давление, вес и рост. По результатам этого исследования 27,8% женщин и 19,3% мужчин соответственно сообщили о симптомах бессонницы. В ходе исследования было установлено, что продолжительность сна и симптомы бессонницы были связаны с ожирением, АГ и повышением гликозилированного гемоглобина у женщин и с гипертриглицеридемией у мужчин [59].

Кроме того, недостаточный сон связан с повышенной тенденцией к набору веса и в конечном итоге с развитием СД, остеопороза и повышенным риском переломов [60, 61]. Короткая продолжительность сна взаимосвязана с большим индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии у женщин, но не у мужчин [62]. B. Morfeno-Vicino et al. провели исследование 463 пожилых испанских женщин и сообщили о значимой положительной корреляции между нарушением сна и окружностью талии [63].

СД является серьезной проблемой общественного здравоохранения, негативно влияющей на качество жизни и здоровье человека. Важным, но менее известным фактором риска развития СД2 является нарушение сна. Нарушения сна негативно влияют на его качество и продолжительность, оказывая пагубное воздействие на метаболизм глюкозы и регуляцию веса [64]. Например, продолжительность сна < 5 ч и плохое качество сна связаны с развитием СД2 [64]. Метаанализ 71 исследования [65] показал, что распространенность бессонницы у людей с СД2 составляет 39%, что в четыре раза выше, чем в общей популяции. Распространенность бессонницы увеличивалась с возрастом (44%) или с наличием сопутствующих заболеваний (60%). L. Yanping et al. выявили, что трудности с засыпанием коррелировали с развитием СД2 у молодых женщин – дипломированных медсестер [66].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Рекомендации по диагностике бессонницы и сопутствующих заболеваний включают клинический опрос (охватывающий сон и сбор анамнеза); использование опросников и дневников сна, а также физикальное обследование и дополнительные обследования при необходимости. Актиграфия не рекомендуется для рутинной оценки бессонницы, но может быть полезна для дифференциально-диагностических целей. Полисомнография должна использоваться для оценки других расстройств сна (например, периодические нарушения движения конечностей, нарушения дыхания, связанные со сном, и т.д.), резистентной к лечению бессонницы и по другим показаниям [67].

В настоящее время существует два способа лечения бессонницы. Согласно научным данным, первым и наиболее эффективным подходом является когнитивно-поведенческая терапия бессонницы (КПТ). Как следует из названия, КПТ воздействует на психические или когнитивные аспекты бессонницы, а поведенческий аспект восстанавливает здоровый режим сна [67]. КПТ рекомендуется в качестве терапии первой линии. Она включает гигиену сна, ограничение сна, контроль стимулов, стратегию релаксации и когнитивную терапию [68]. КПТ показывает хорошие результаты, а противопоказаний и побочных эффектов мало [69]. Однако на фоне проводимой КПТ у 40% пациентов сохраняются те или иные симптомы бессонницы [70, 71]. В действительности нехватка квалифицированных специалистов ограничивает использование этого терапевтического средства в российской действительности.

Второй подход к лечению бессонницы – фармакологический. К настоящему времени опубликовано несколько обзоров о снотворных средствах от бессонницы. Доступные вещества включают бензодиазепины и агонисты бензодиазепиновых рецепторов (БЗРА), антидепрессанты, антипсихотики, антигистаминные препараты, фитотерапевтические вещества и мелатонин (*таблица*) [67].

Большинство метаанализов показывают, что бензодиазепины и БЗРА оказывают положительное влияние на сон при приеме до 4 нед. По истечении этого периода метаанализы L. Liang и S. Rösner et al. предполагают положительные эффекты эсзопиклонов в течение периода применения до 6 мес. в определенных случаях, но это должно решаться в индивидуальном порядке [72, 73]. Побочные эффекты, связанные с использованием бензодиазепинов и БЗРА, включают развитие толерантности и зависимости, спутанность сознания и падения, негативное влияние на когнитивные функции, включая ухудшение памяти, эффекты похмелья с сопутствующими нарушениями способности к вождению, особенно от веществ с длительным периодом полураспада, а также рикошетную бессонницу после отмены [67].

Таблица. Основные классы лекарств, используемых для лечения бессонницы

Table. Major drug classes used to treat insomnia

Класс лекарств	Препарат
Бензодиазепины	Диазепам, флунитразепам, флуразепам, лорметазепам, нитразепам, оксазепам, темазепам, триазолам
БЗРА	Залеплон, золпидем, зопиклон, эсзопиклон
Антидепрессанты	Агомелатин, амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тразодон, тримипрамин
Антипсихотики	Хлорпротиксен, оланзапин, мельперон, пипамперон, протипендил, кветиапин
Антигистаминные препараты	Димедрол, доксиламин, гидроксизин, прометазин
Фитотерапия	Хмель, мелисса, пассифлора, валериана
Агонисты рецепторов мелатонина	Мелатонин, рамелтеон, мелатонин с медленным высвобождением
Антагонисты рецепторов орексина	Даридорексант

Седативные антидепрессанты часто используются для лечения не только коморбидной бессонницы, но и бессонницы без сопутствующих заболеваний. Ни одно из этих веществ не имеет указаний на применение при бессоннице при отсутствии сопутствующей депрессии. Как правило, седативные антидепрессанты назначают при бессоннице в более низких дозах, чем те, которые используются при лечении депрессии. Метаанализ H. Everitt показал, что существуют лишь немногочисленные доказательства применения седативных антидепрессантов в лечении бессонницы [74]. Небольшие эффекты были отмечены при применении доксепина и тразодона в краткосрочной перспективе до 4 нед. Но необходимо оценивать нежелательные побочные эффекты.

Антипсихотические препараты довольно часто используются для лечения бессонницы, особенно при наличии сопутствующих психических расстройств. Антипсихотическими препаратами, в которых бессонница прямо упоминается в показаниях препарата, являются мельперон и пипамперон. Тем не менее не существует рандомизированных контролируемых клинических исследований этих веществ в отношении бессонницы как с сопутствующими заболеваниями, так и без них. Таким образом, в настоящее время научные данные не рекомендуют использование антипсихотиков (включая кветиапин) в лечении бессонницы без сопутствующих заболеваний как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [67].

Внедрение антагонистов орексиновых рецепторов было, вероятно, самым значительным недавним событием в фармакологическом лечении бессонницы. Среди этого семейства единственным препаратом, одобренным Европейским агентством по лекарственным средствам, до сих пор был даридорексант, который показан для лечения взрослых с бессонницей в течение не менее 3 мес. [67].

Мелатонин находится в свободном доступе в аптечной сети, а также может быть назначен врачами пациентам с бессонницей. Одно вещество (мелатонин пролонгированного высвобождения) было одобрено для лечения бессонницы у пациентов старше 55 лет [67]. Метаанализ S. Marupuru [75] обобщает исследования мелатонина и рамелтеона. Авторы сообщают о небольшом или среднем влиянии на параметры, связанные со сном, у пожилых пациентов и пациентов с бессонницей в краткосрочных исследованиях.

Доступные антигистаминные препараты включают безрецептурные препараты (димедрол, доксиламин) и рецептурные (гидроксизин и прометазин), которые должны быть назначены врачом. Антигистаминные препараты, в свою очередь, по эффективности немногим уступают бензодиазепинам и при этом имеют хороший профиль безопасности. У взрослых пациентов в Российской Федерации достаточно широко применяются препараты, содержащие действующее вещество доксиламин.

Доксиламин, снотворный эффект которого реализуется за счет антигистаминного и антихолинергического действия, обладает существенным преимуществом и перед бензодиазепиновыми гипнотиками, и перед Z-снотворными, т.к. его использование не связано с формированием зависимости [76]. Его действующее вещество доксиламина сукцинат, известное с 1948 г., влияет одновременно на Н1-рецепторы и М-холинергические рецепторы в ЦНС. Такое комбинированное влияние на рецепторы в ЦНС способствует усилению снотворного эффекта, а также развитию успокаивающего действия препарата [77]. Доксиламин и другие антигистаминные препараты – это обратные конкурентные агонисты рецепторов гистамина. Когда доксиламин связывается с рецептором, тот переходит в неактивное состояние и утрачивает способность передавать сигнал. Активность гистаминергической системы снижается, и поэтому субъективно у человека возникает сонливость [78]. В ряде исследований была показана эффективность и безопасность Доксиламина при лечении бессонницы [79, 80]. Отмечена его эффективность и безопасность у пациентов с соматическими заболеваниями [78, 81, 82].

На российском рынке представлена удобная и современная форма доксиламина – лекарственный препарат Валокордин-Доксиламин (Krewel Meuselbach GmbH, Германия), который в 1 мл (22 капли) препарата содержит 25 мг доксиламина сукцината. Валокордин-Доксиламин обладает хорошей биодоступностью. Доксиламин быстро и практически полностью всасывается после перорального применения. Оказывает снотворное, седативное, антигистаминное и м-холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяя фазы сна. Действие начинается в течение 30 мин после приема доксиламина. Показания к применению Валокордина-Доксиламина — симптоматическое лечение периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет (затруднение засыпания и ночные пробуждения). Препарат следует принимать по 22–44 капли за полчаса до отхода ко сну. Преимущество жидкой формы состоит в том, что препарат можно дозировать более гибко, чем доксиламин в таблетках[1]. Показана эффективность и безопасность применения препарата Валокордин-Доксиламин российскими исследователями при различных заболеваниях, сопровождающихся бессонницей [83–85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бессонницу следует активно лечить всякий раз, когда она проявляется. При наличии сопутствующих заболеваний клиническая оценка должна решить, лечить ли в первую очередь бессонницу или сопутствующее заболевание или оба заболевания одновременно. В медицинской сфере острая бессонница является клинической проблемой, с которой многие врачи сталкиваются каждый день. В этих обстоятельствах быстродействующие лекарства могут быть очень полезными в соответствии с клинической картиной и всеми последствиями данного конкретного случая.

Поступила / Received 11.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2024
Принята в печать / Accepted 07.11.2024

[1] Инструкция по применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин для медицинского применения. Режим доступа:https://www.vidal.ru/drugs/valocordin-doxylamine__29611.

Список литературы / References

1. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, Hajak G, Roth T, Shahly V et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey. *Sleep*. 2011;34(9):1161–1171. https://doi.org/10.5665/sleep.1230.
2. Ding X, He L, Kang T, Yang Y, Ji H, Zhao H et al. The role of the left dorsolateral prefrontal cortex in conflict control during insomnia disorder. *J Psychiatr Res*. 2024;171:271–276. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.02.010.
3. Zhao W, Van Someren EJW, Li C, Chen X, Gui W, Tian Y et al. EEG spectral analysis in insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;59:101457. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101457.
4. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26(4):S76–S84. https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769.
5. Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust*. 2013;199(8):S36–S40. https://doi.org/10.5694/mja13.10718.
6. Moloney ME, Ciciurkaite G, Brown RL. The medicalization of sleeplessness: Results of U.S. office visit outcomes, 2008–2015. *SSM Popul Health*. 2019;8:100388. https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2019.100388.
7. Wickwire EM, Tom SE, Scharf SM, Vadlamani A, Bulatao IG, Albrecht JS. Untreated insomnia increases all-cause health care utilization and costs among Medicare beneficiaries. *Sleep*. 2019;42(4):zsz007. https://doi.org/10.1093/sleep/zsz007.
8. Sarsour K, Kalsekar A, Swindle R, Foley K, Walsh JK. The association between insomnia severity and healthcare and productivity costs in a health plan sample. *Sleep*. 2011;34(4):443–450. https://doi.org/10.1093/sleep/34.4.443.
9. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. https://doi.org/10.1378/chest.14-0970.
10. Pillai V, Roth T, Drake CL. The nature of stable insomnia phenotypes. *Sleep*. 2015;38(1):127–138. https://doi.org/10.5665/sleep.4338.
11. Hong JK, Lee HJ, Chung S, Yoon IY. Differences in sleep measures and waking electroencephalography of patients with insomnia according to age and sex. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(6):1175–1182. https://doi.org/10.5664/jcsm.9156.
12. Pajėdienė E, Urbonavičiūtė V, Ramanauskaitė V, Strazdauskas L, Stefani A. Sex Differences in Insomnia and Circadian Rhythm Disorders: A Systematic Review. *Medicina*. 2024;60(3):474. https://doi.org/10.3390/medicina60030474.
13. Pillai V, Roth T, Drake CL. The nature of stable insomnia phenotypes. *Sleep*. 2015;38(1):127–138. https://doi.org/10.5665/sleep.4338.
14. Hale L, Do DP, Basurto-Davila R, Heron M, Finch BK, Dubowitz T et al. Does mental health history explain gender disparities in insomnia symptoms among young adults? *Sleep Med*. 2009;10(10):1118–1123. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.12.011.
15. Zeng LN, Zong QQ, Yang Y, Zhang L, Xiang YF, Ng CH et al. Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry*. 2020;11:577429. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.577429.
16. Kische H, Ewert R, Fietze I, Gross S, Wallaschofski H, Völzke H et al. Sex Hormones and Sleep in Men and Women From the General Population: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3968–3977. https://doi.org/10.1210/jc.2016-1832.
17. Calhoun SL, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Prevalence of insomnia symptoms in a general population sample of young children and preadolescents: gender effects. *Sleep Med*. 2014;15(1):91–95. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.787.
18. Kızılırmak A, Timur S, Kartal B. Insomnia in pregnancy and factors related to insomnia. *Scientific World Journal*. 2012;2012:197093. https://doi.org/10.1100/2012/197093.
19. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*. 2003;10(1):19–28. https://doi.org/10.1097/00042192-200310010-00005.
20. Lialy HE, Mohamed MA, AbdAllatif LA, Khalid M, Elhelbawy A. Effects of different physiotherapy modalities on insomnia and depression in perimenopausal, menopausal, and post-menopausal women: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):363. https://doi.org/10.1186/s12905-023-02515-9.
21. Боровкова ЕИ. Клинические проявления, диагностика и ведение пациенток в пери- и менопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(3):112–117. https://doi.org/10.17116/rosakush2017173112-117. Borovkova EI. Clinical manifestations, diagnosis, and management of perimenopausal patients. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(3):112–117. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/rosakush2017173112-117.
22. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(6):598–607. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.55.
23. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
24. Soares CN. Depression in peri- and postmenopausal women: prevalence, pathophysiology and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2013;30(9):677–685. https://doi.org/10.1007/s40266-013-0100-1.
25. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, Gold EB, Hall MH, Matthews KA, Sowers MR. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*. 2008;31(7):979–990. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18652093.
26. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, Zizi F, Jean-Louis G, Pandi-Perumal SR et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women. *J Sleep Disord Ther*. 2015;4(5):212. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26512337.
27. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010;28(5):404–421. https://doi.org/10.1055/s-0030-1262900.
28. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567–586. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.06.002.
29. Ciano C, King TS, Wright RR, Perlis M, Sawyer AM. Longitudinal Study of Insomnia Symptoms Among Women During Perimenopause. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017;46(6):804–813. https://doi.org/10.1016/j.jogn.2017.07.011.
30. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med*. 2005;118(Suppl. 12B):124–130. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.046.
31. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*. 2005;23(2):117–125. https://doi.org/10.1055/s-2005-869479.
32. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005;22(1):1–38. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17308548.
33. Lampio L, Saaresranta T, Engblom J, Polo O, Polo-Kantola P. Predictors of sleep disturbance in menopausal transition. *Maturitas*. 2016;94:137–142. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.10.004.
34. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001123.
35. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70(9):1–114. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34520342.
36. Thurston RC, Chang Y, Kline CE, Swanson LM, El Khoudary SR, Jackson EA, Derby CA. Trajectories of Sleep Over Midlife and Incident Cardiovascular Disease Events in the Study of Women's Health Across the Nation. *Circulation*. 2024;149(7):545–555. https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.066491.
37. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. *Menopause*. 2013;20(1):8–14. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182611787.
38. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Janssen I et al. Arterial Stiffness Accelerates Within 1 Year of the Final Menstrual Period: The SWAN Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(4):1001–1008. https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.313622.
39. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD et al; Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000912.
40. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, Sheng L. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2):230–240. https://doi.org/10.1097/01.aog.0000270153.59102.40.
41. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):e18-e43. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001078.
42. Dean YE, Shebl MA, Rouzan SS, Bamousa BAA, Talat NE, Ansari SA et al. Association between insomnia and the incidence of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2023;46(4):376–385. https://doi.org/10.1002/clc.23984.
43. He L, Tang X, Li N, Wu Y, Wang J, Li J et al. Menopause with cardiovascular disease and its risk factors among rural Chinese women in Beijing: a population-based study. *Maturitas*. 2012;72(2):132–138. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.02.013.
44. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1987;316(18):1105–1110. https://doi.org/10.1056/NEJM198704303161801.

45. Van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*. 1996;347(9003):714–718. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90075-6.
46. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*. 2007;10(Suppl. 1):19–24. https://doi.org/10.1080/13697130601114917.
47. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404–1423. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.005.
48. Polo-Kantola P, Saaresranta T, Polo O. Aetiology and treatment of sleep disturbances during perimenopause and postmenopause. *CNS Drugs*. 2001;15(6):445–452. https://doi.org/10.2165/00023210-200115060-00003.
49. Sowers M, Crawford S, Sternfeld B, Morganstein D, Gold EB, Greendale GA et al. SWAN: a multicenter, multiethnic, community-based cohort study of women and the menopausal transition. In: Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, Lobo AR (eds.). *Menopause: Biology and Pathology*. San Diego: Academic Press; 2000. Available at: https://www.researchgate.net/publication/43196481_SWAN_A_Multicenter_Multiethnic_Community-Based_Cohort_Study_of_Women_and_the_Menopausal_Transition.
50. Thurston RC, Chang Y, von Känel R, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Hall MH et al. Sleep Characteristics and Carotid Atherosclerosis Among Midlife Women. *Sleep*. 2017;40(2):zsw052. https://doi.org/10.1093/sleep/zsw052.
51. Matthews KA, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Lee L, Janssen I, Sutton-Tyrrell K. Do reports of sleep disturbance relate to coronary and aortic calcification in healthy middle-aged women?: Study of women's health across the nation. *Sleep Med*. 2013;14(3):282–287. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.11.016.
52. Covassin N, Bukartyk J, Singh P, Calvin AD, St Louis EK, Somers VK. Effects of Experimental Sleep Restriction on Ambulatory and Sleep Blood Pressure in Healthy Young Adults: A Randomized Crossover Study. *Hypertension*. 2021;78(3):859–870. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17622.
53. Czeisler CA. Duration, timing and quality of sleep are each vital for health, performance and safety. *Sleep Health*. 2015;1(1):5–8. https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.008.
54. Altman NG, Izci-Balserak B, Schopfer E, Jackson N, Rattanaumpawan P, Gehrman PR et al. Sleep duration versus sleep insufficiency as predictors of cardiometabolic health outcomes. *Sleep Med*. 2012;13(10):1261–1270. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.08.005.
55. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*. 2011;34(11):1487–1492. https://doi.org/10.5665/sleep.1382.
56. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med*. 2010;71(5):1027–1036. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.05.041.
57. Leineweber C, Kecklund G, Akerstedt T, Janszky I, Orth-Gomér K. Snoring and the metabolic syndrome in women. *Sleep Med*. 2003;4(6):531–536. https://doi.org/10.1016/s1389-9457(03)00160-6.
58. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(5):731–743. https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.07.001.
59. Silva-Costa A, Rotenberg L, Nobre AA, Chor D, Aquino EM, Melo EC et al. Sex differences in the association between self-reported sleep duration, insomnia symptoms and cardiometabolic risk factors: cross-sectional findings from Brazilian longitudinal study of adult health. *Arch Public Health*. 2020;78:48. https://doi.org/10.1186/s13690-020-00429-8.
60. Lucassen EA, de Mutsert R, le Cessie S, Appelman-Dijkstra NM, Rosendaal FR, van Heemst D et al. Poor sleep quality and later sleep timing are risk factors for osteopenia and sarcopenia in middle-aged men and women: the NEO study. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0176685. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176685.
61. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S14-S31. https://doi.org/10.2337/dc20-S002.
62. Ogilvie RP, Bazzano LA, Gustat J, Harville EW, Chen W, Patel SR. Sex and race differences in the association between sleep duration and adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Sleep Health*. 2019;5(1):84–90. https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.10.010.
63. Moreno-Vecino B, Arija-Blázquez A, Pedrero-Chamizo R, Gómez-Cabello A, Alegre LM, Pérez-López FR et al. Sleep disturbance, obesity, physical fitness and quality of life in older women: EXERNET study group. *Climacteric*. 2017;20(1):72–79. https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1264934.
64. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11–24. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.002.
65. Koopman ADM, Beulens JW, Dijkstra T, Pouwer F, Bremmer MA, van Straten A, Rutters F. Prevalence of Insomnia (Symptoms) in T2D and Association With Metabolic Parameters and Glycemic Control: Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):614–643. https://doi.org/10.1210/clinem/dgz065.
66. Yanping L, Xiang G, Winkelman JW, Cespedes EM, Jackson CL, Walters AS et al. Association between sleeping difficulty and type 2 diabetes in women. *Diabetologia*. 2016;59(4):719–727. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3860-9.
67. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e14035. https://doi.org/10.1111/jsr.14035.
68. Ng L, Cunnington D. Management of insomnia in primary care. *Aust Prescr*. 2021;44(4):124–128. https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.027.
69. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, Carney CE, Harrington JJ, Lichstein KL et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(2):255–262. https://doi.org/10.5664/jcsm.8986.
70. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–349. https://doi.org/10.5664/jcsm.6470.
71. Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(19):2005–2015. https://doi.org/10.1001/jama.2009.682.
72. Liang L, Huang Y, Xu R, Wei Y, Xiao L, Wang G. Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med*. 2019;62:6–13. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.03.016.
73. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD010703. https://doi.org/10.1002/14651858.cd010703.pub2.
74. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD010753. https://doi.org/10.1002/14651858.cd010753.pub2.
75. Marupuru S, Arku D, Campbell AM, Slack MK, Lee JK. Use of Melatonin and/or Ramelteon for the Treatment of Insomnia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(17):5138. https://doi.org/10.3390/jcm11175138.
76. Костюкова ЕГ. Перспективы использования доксиламина в психиатрической практике. *РМЖ*. 2012;20(31):1569–1572. Режим доступа: https://elibrary.ru/prfvth.
Kostyukova EG. Prospects for using doxylamine in psychiatric practice. *RMJ*. 2012;20(31):1569–1572. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/prfvth.
77. Смулевич АБ, Павлова ЛК, Железнова МВ. Применение препарата Донормил при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности. *РМЖ*. 2006;(23):1714. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Primenenie_preparata_Donormil_pri_lechenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyraghennosti.
Smulevich AB, Pavlova LK, Zheleznova MV. Use of Donormil in the treatment of sleep disorders of moderate to mild severity. *RMJ*. 2006;(23):1714. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Primenenie_preparata_Donormil_pri_lechenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyraghennosti/.
78. Бурчаков ДИ, Тардов МВ. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(2):45–53. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53.
Burchakov DI, Tardov MV. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(2):45–53. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53.
79. Романов ДВ, Юзбашян ПГ. Острая инсомния: опыт применения доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(21):267–273. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273.
Romanov DV, Iuzbashian PG. Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):267–273. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273.
80. Левин ЯИ. Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. *РМЖ*. 2006;(9):704. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii.
Levin Ya I. Doxylamine (Donormil) in the treatment of insomnia. *RMJ*. 2006;(9):704. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii.
81. Артюхова МГ, Шанаева ИА. Структура и особенности лечения нарушений сна у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *РМЖ*. 2010;(26):1573. Режим доступа: https://elibrary.ru/pyffkp.
Artyukhova MG, Shanaeva IA. Structure and features of the treatment of sleep disorders in patients with cardiovascular diseases. *RMJ*. 2010;(26):1573. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/pyffkp.
82. Садовникова ИИ. Проблема инсомнии в практике кардиолога. *РМЖ*. 2006;(10):770. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Problema_insomnii_v_praktike_kardiologa.
Sadovnikova AI. Problem of insomnia in cardiology practice. *RMJ*. 2006;(10):770. Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Problema_insomnii_v_praktike_kardiologa.

83. Кочергина ОС, Рахматуллина ЭФ, Губеев БЭ. Нарушения сна и их коррекция у пациентов с хронической болью в спине. *Медицинский совет*. 2021;(19):201–207. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-201-207.
Kochergina OS, Rakhmatullina EF, Gubeev BE. Sleep disorders and their correction in patients with chronic back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(19):201–207. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-201-207.
84. Девликамова ФИ, Хайбуллина ДХ. Персонализированный подход к лечению инсомнии у пациентов с хронической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;(21):120–126. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-120-126.
Devlikamova FI, Khaibullina DH. A personalized approach to insomnia treatment in patients with chronic back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(21):120–126. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-120-126.
85. Ващенко НВ, Кожев АИ, Азимова ЮЭ. Нарушения сна при мигрени. *Медицинский совет*. 2021;(2):111–120. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-111-120.
Vashchenko NV, Kozhev AI, Azimova JE. Sleep disorders in migraine. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(2):111–120. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-111-120.

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, Revolutsionnaya 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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-472

Ошибки и оптимизация ведения пациентов с хронической люмбалгией: обсуждение на основе клинического наблюдения

А.Х. Мухаметзянова✉, https://orcid.org/0000-0002-0827-9427, albimukhametzyanova@yandex.ru
В.А. Парфенов, https://orcid.org/0000-0002-1992-7960, vladimirparfenov@mail.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме
Хроническая неспецифическая боль в нижней части спины (хроническая люмбалгия) – одна из наиболее частых причин нетрудоспособности взрослого населения. В настоящее время предложены эффективные методы лечения хронической неспецифической люмбалгии, которые включают образовательную программу, кинезиотерапию, психологические методы лечения, оптимизацию лекарственной терапии. Однако эти методы не часто используются в реальной клинической практике, что отражает наблюдение пациентки 52 лет, у которой в течение 6 мес. не отмечалось положительного эффекта от терапии. По данным МРТ у пациентки были выявлены грыжи дисков на уровне нижних поясничных позвонков, с которыми пациентка связывала стойкий болевой эффект. Однако при обследовании выявлены признаки поражения фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения, которые имели ведущее значение в качестве анатомической причины боли. У пациентки также были обнаружены эмоциональные нарушения, феномен катастрофизации, болевое поведение. С пациенткой была проведена образовательная беседа, подобраны лечебные упражнения, в качестве нестероидных противовоспалительных препаратов использовались днем Новема и вечером Новема Найт. Через 7 дней боли существенно уменьшились, улучшился сон, увеличилась приверженность к занятиям по лечебной гимнастике, через 1,5 мес. болевой синдром регрессировал, пациентка стала активной, как и до заболевания. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с хронической люмбалгией, возможности широкого внедрения комплексного подхода в клиническую практику.

Ключевые слова: хроническая боль в спине, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты, мультидисциплинарный подход, кинезиотерапия

Для цитирования: Мухаметзянова АХ, Парфенов ВА. Ошибки и оптимизация ведения пациентов с хронической люмбалгией: обсуждение на основе клинического наблюдения. *Медицинский совет*. 2024;18(22):47–52. https://doi.org/10.21518/ms2024-472.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Errors and optimization of management of patients with chronic lumbalgia: Discussion based on the clinical observation

Albina Kh. Mukhametzyanova✉, https://orcid.org/0000-0002-0827-9427, albimukhametzyanova@yandex.ru
Vladimir A. Parfenov, https://orcid.org/0000-0002-1992-7960, vladimirparfenov@mail.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract
Chronic nonspecific low back pain (chronic lumbalgia) is one of the most common causes of disability in the adult population. Currently, effectivemethods of treatment of chronic nonspecific lumbalgia have been proposed, which include an educational program, kinesiotherapy, psychologicalmethods of treatment and optimization of drugtherapy. However, these methods are not often used in real clinical practice, which reflects the observation of a 52-year-old patient who had no positive effect from therapy for 6 months. According to the MRI data, the patient had herniated discs at the level of the lower lumbar discs, with which the patient associated a persistent pain effect. However, the examination revealed signs of damage to the facet joints and sacroiliac joint, which were of leading importance as an anatomical cause of pain. The patient also had emotional disorders, the phenomenon of catastrophization, and painful behavior. An educational conversation was held with the patient, therapeutic exercises were selected, Novema in the afternoon and Novema Night in the evening were prescribed as a non-steroidal anti-inflammatory drug. After 7 days, the pain decreased significantly, sleep improved, adherence to therapeutic gymnastics increased, after 1.5 months the pain syndrome regressed, the patient became active as before the disease. The issues of optimizing the management of patients with chronic lumbalgia and the possibility of widespread implementation of an integrated approach in clinical practice are discussed.

© Мухаметзянова АХ, Парфенов ВА, 2024

Keywords: chronic back pain, treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, multidisciplinary approach, kinesiotherapy

For citation: Mukhametzyanova AKh, Parfenov VA. Errors and optimization of management of patients with chronic lumbalgia: Discussion based on the clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):47–52. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-472.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль в нижней части спины (ХБНЧС, хроническая люмбалгия) – одна из наиболее частых причин нетрудоспособности взрослого населения. Показатель заболеваемости у женщин в среднем составляет 9 330 , у мужчин – 5 520 на 100 000 населения [1]. Примерно 60% пациентов с БНЧС сообщают о сохранении боли или рецидивах спустя год после ее возникновения [2]. У 3–10% пациентов боль в спине склонна к хронизации [3, 4]. 7% обращений к врачу общей практики приходится на БНЧС, более чем у 30% пациентов спустя год после возникновения боли в спине сохраняются клинически значимые симптомы [5].

Скелетно-мышечная (неспецифическая) боль является наиболее частой (90%) причиной хронической БНЧС [6]. Люмбалгию расценивают как скелетно-мышечную боль, если не обнаруживаются повреждение спинномозгового корешка (радикулопатия) и поясничный стеноз, а также нет специфических причин боли (перелом позвонков, опухоль, инфекционное поражение, спондилоартрит или другие заболевания) [7–9].

Многие пациенты с хронической люмбалгией длительное время не имеют эффекта от терапии, потому что не используют эффективные нелекарственные методы лечения, включающие образовательную программу, кинезиотерапию и когнитивно-поведенческую терапию. Оптимизация ведения пациентов с хронической люмбалгией с использованием современных нелекарственных методов, рациональной фармакотерапии является важной составляющей лечения [10]. Приводим клиническое наблюдение успешного ведения пациентки с хронической люмбалгией с помощью комбинации нелекарственных средств и фармакотерапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 52 года, обратилась в июне 2024 г. в амбулаторное отделение Клиники нервных болезней (КНБ) имени А.Я. Кожевникова с жалобами на высокоинтенсивные (8 баллов по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ) ноющие боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с распространением по наружной поверхности левой ноги до середины голени, на периодическое нарушение сна. Боли усиливались при стоянии, ходьбе и уменьшались в покое.

Из анамнеза заболевания известно, что три года назад впервые отметила боли в спине и левой ноге, которые беспокоили в течение 6 мес. Настоящее обострение – с декабря 2023 г. Пациентке проводилось местное введение анестетиков в область крестцово-подвздошного сочленения (КПС) слева – с кратковременным положительным эффектом (в течение трех дней), после чего болевой синдром возобновлялся. В анализах крови: общий анализ крови + СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), инфекции крови (ВИЧ, сифилис, гепатит С, гепатит В) – в пределах нормы. Общий анализ мочи (ОАМ) – в пределах референсных значений. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника (*рисунок*) – дегенеративно-дистрофические изменения, протрузия межпозвоночного диска (м/п) на уровне L5-S1, задняя центральная с правосторонней латерализацией грыжа м/п диска на уровне L4-L5.

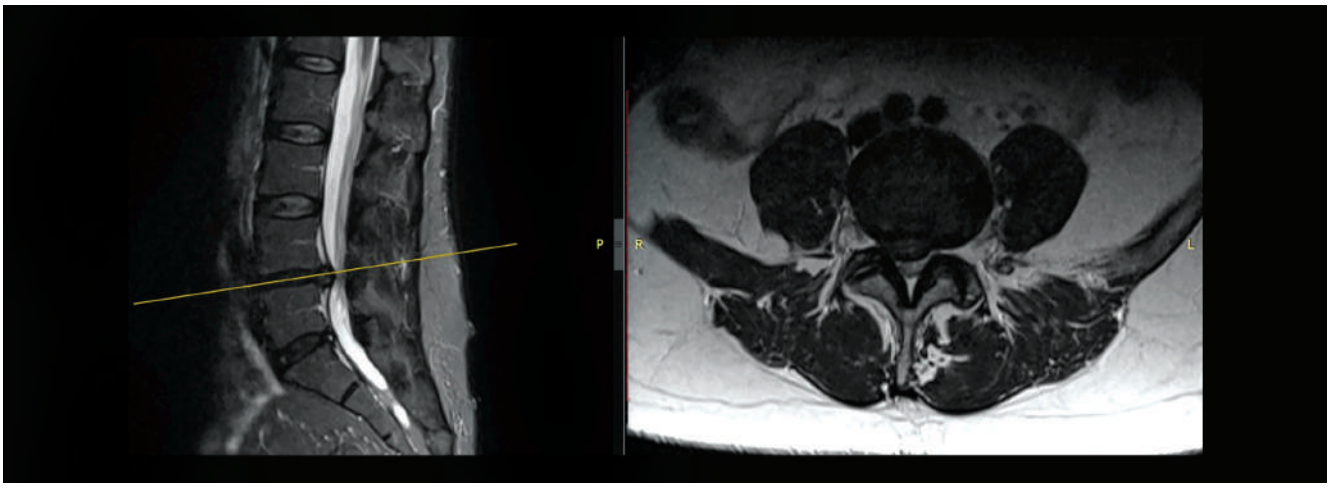
Хронические заболевания, операции, травмы отрицает.

В неврологическом статусе черепные нервы без патологии, парезов, расстройств чувствительности нет, рефлексы сохранены, патологических знаков нет. Отмечается выраженное ограничение объема движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, болезненность при пальпации КПС слева с воспроизведением типичного паттерна боли, признаки дисфункции фасеточных суставов L4-L5, L5-S1. Симптомы натяжения нервных корешков (Ласега, Вассермана) отрицательные. Проба Бонне – Бобровниковой отрицательная с двух сторон. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) – отсутствие выраженных симптомов тревоги (2 балла) и депрессии (5 баллов). Выраженная степень функциональных нарушений отмечена по индексу Освестри (44%) и опроснику Роланда – Морриса (50%). По диагностическому опроснику невропатической боли (Douleur Neuropathique en 4, DN4) – 3 балла, что указывает на отсутствие признаков невропатической боли.

На основании обследования был поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины (хроническая люмбалгия)» (по МКБ-10 М.54.5 – боль внизу спины).

С пациенткой была проведена образовательная беседа о благоприятном прогнозе заболевания, отсутствии клинического значения выявленной межпозвоночной грыжи, важности систематического поддержания физической активности, проведения регулярных лечебных упражнений. Специалистом по лечебной гимнастике подобраны лечебные упражнения в течение 2 нед., затем пациентка стала проводить самостоятельные ежедневные занятия. В качестве нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) были назначены днем Новема® (напроксен 275 мг) и вечером Новема® Найт (напроксен 220 мг + дифенгидрамин 25 мг).

● ***Рисунок.*** МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника
● ***Figure.*** Lumbosacral spine MRI scan



В процессе беседы с пациенткой выявлены неправильные представления о боли в спине, катастрофизации имеющихся симптомов. Пациентка применяла неадаптивные стратегии преодоления боли: ограничила физическую активность, применяла пассивные методы лечения боли. Спустя 7 дней болевой синдром уменьшился до 4 баллов по ЧРШ, улучшился сон, увеличилась приверженность к занятиям по лечебной гимнастике. Спустя 1,5 мес. после начала лечения болевой синдром регрессировал, нормализовалось эмоциональное состояние, пациентка стала активной в течение дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует типичные ошибки и возможности оптимизации при ведении пациентов с хронической люмбалгией. На догоспитальном этапе с пациенткой не проводилась образовательная программа, не использовались лечебные упражнения, не применялись эффективные обезболивающие средства. Поэтому у пациентки сложились неправильные представления о причинах боли и прогнозе заболевания, она связывала боль в спине с выявленной грыжей диска на МРТ как проявление «остеохондроза». Остеохондроз представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, наблюдается в разной степени у всех людей и не расценивается как важная причина боли в спине [8]. Негативные (автоматические) мысли привели к катастрофизации и кинезиофобии, выраженному ограничению жизнедеятельности, что подтверждалось данными опросников Освестри и Роланда – Морриса.

Большое значение имело информирование пациентки о том, что грыжи межпозвонковых дисков встречаются у многих людей пожилого, среднего и даже молодого возраста. Наличие грыжи не всегда приводит к боли, их обнаружение на МРТ или компьютерной томографии (КТ) позвоночника у пациента с болью в спине не означает, что они служат ее причиной. По данным систематического обзора, распространенность грыжи диска у бессимптомных людей колеблется от 29% (у 20-летних) до 43% (у 80-летних) [11]. Важно информировать пациентов о том, что спонтанный регресс наблюдается более чем в 90% случаев секвестрированной грыжи диска, 70% случаев грыжи дисков (экструзии) и более чем в 40% случаев протрузии дисков [12].

У пациентки не было выявлено «красных флажков» – симптомов, настораживающих в отношении специфических причин боли [8]. В проведенном неврологическом и нейроортопедическом обследованиях не было выявлено признаков поражения корешковых структур, центральных дискогенных болей. В качестве анатомического источника боли выявлялась дисфункция КПС с воспроизведением типичного паттерна боли при пальпации, дисфункция фасеточных суставов, подтверждающаяся положительным тестом Кемпа, при пальпации паравертебрально в проекции фасеточных суставов L4-L5, L5-S1.

Очевидно, что хроническое течение боли поддерживалось наличием «желтых флажков» – факторов, способствующих хронизации боли. К ним относятся неадекватное лечение острой боли, неправильное восприятие боли пациентами и катастрофизация, длительный постельный режим при острой боли, чрезмерное ограничение физической активности, страх перед физическими нагрузками, снижение трудовой, социальной и бытовой активности, «болевой» тип личности, аггравация существующих симптомов, пониженное настроение, проблемы в личной и семейной жизни, заинтересованность пациента в длительной нетрудоспособности или рентное отношение к болезни [13–16]. Пациентка имела нарушения сна, которые способствовали сохранению боли, поэтому в лечении были использованы как НПВС (Новема®), так и НПВС в комбинации со снотворным средством (Новема® Найт).

Наличие коморбидных эмоциональных нарушений (тревога, катастрофизация, «болевое» поведение) также является значимым психологическим фактором, усугубляющим ограничение жизнедеятельности при хронической люмбалгии [17].

В соответствии с анамнезом заболевания, у пациентки игнорировались «желтые флажки», поэтому предшествующее лечение было неэффективным. Согласно

рекомендациям последних клинических руководств, лечение пациентов с хронической люмбалгией следует начинать с немедикаментозных методов – образовательная беседа (информирование пациента о доброкачественном характере заболевания, целесообразности сохранения физической, социальной и профессиональной активности), лечебная гимнастика, психологические методы лечения (когнитивно-поведенческая терапия, майндфулнесс-терапия), мануальная терапия в сочетании с лечебной гимнастикой. Психологические методы терапии составляют основу мультидисциплинарного ведения пациентов с хронической неспецифической БНЧС [17–21].

НПВП – препараты первой линии при лечении острой и хронической скелетно-мышечной боли [7]. НПВП подразделяются на селективные и неселективные. Неселективные НПВП, снижая воспаление и агрегацию тромбоцитов, повышают риск желудочно-кишечных кровотечений [22]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают меньшее воздействие на желудочно-кишечный тракт [23], однако способствуют тромбообразованию и существенно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, селективные НПВП, как правило, противопоказаны пациентам с более высоким риском заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний почек, а неселективные НПВП – пациентам с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений [24]. В настоящее время не установлено достоверного преимущества какого-либо одного НПВП перед другими в отношении облегчения неспецифической БНЧС [25–27].

Препарат Новема® (напроксен) является неселективным НПВП, который обладает длительным (до 12 ч) обезболивающим эффектом и высоким профилем кардиологической безопасности; несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировали эффективность напроксена при различных болевых синдромах [28, 29]. Напроксен натрия одобрен для безрецептурного применения в 38 странах мира в дозах 220–550 мг. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило напроксен для временного облегчения боли умеренной и средней интенсивности в дозе 220 мг или 440 мг каждые 8–12 ч, максимум 660 мг в течение 24 ч. Отмечено, что однократная доза 220 мг может обеспечить облегчение боли на срок до 12 ч. Препарат Новема® Найт представляет собой комбинацию двух лекарственных средств: дифенгидрамина гидрохлорида (25 мг) и напроксена натрия (220 мг). Действие дифенгидрамина гидрохлорида основано на блокировании Н1-гистаминовых рецепторов, расположенных в головном мозге, что приводит к седативному и снотворному эффекту. Помимо блокады Н1-рецепторов, дифенгидрамина гидрохлорид также обладает холинолитическим действием за счет способности блокировать М-холинергические рецепторы. Дифенгидрамин легко преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет оказывать центральное и периферическое антиноцицептивное действие, предположительно за счет ингибирования высвобождения гистамина тучными клетками и опосредованного торможения выброса субстанции Р и блокады в зоне воспаления гистаминовых рецепторов макрофагов и нейтрофилов [32]. Комбинация дифенгидрамин + напроксен в составе препарата Новема® Найт обладает дополнительным преимуществом за счет эффективного купирования боли с одновременным улучшением качества и увеличением продолжительности сна [30, 31]. В представленном наблюдении включение Новема® и Новема® Найт в комплексную терапию привело к быстрому и выраженному положительному эффекту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое наблюдение демонстрирует важность выявления факторов риска хронизации боли: неправильные представления о своем заболевании, использование пассивных методов лечения боли, катастрофизация. С учетом анамнеза заболевания, данных неврологического, нейроортопедического и нейропсихологического обследования, факторов хронизации боли в спине к пациентке был применен мультидисциплинарный подход для лечения хронической люмбалгии. Лечение включало образовательную программу, лечебную гимнастику, оптимизацию лекарственной терапии и применение в качестве фармакотерапии Новема® и Новема® Найт, которые показали хорошую переносимость и выраженный анальгетический эффект.

Таким образом, выявление типичных ошибок ведения пациентов с хронической люмбалгией, использование комплекса эффективных нелекарственных и лекарственных методов терапии позволяют помочь многим пациентам с хронической болью в спине.

Поступила / Received 20.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2024
Принята в печать / Accepted 16.10.2024

Список литературы / References

1. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990-2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(6):e316–e329. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00098-X.
2. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-speci c low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain.* 2013;17(1):5–15. https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00170.x.
3. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):478–491. https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
4. Tavee JO, Levin KH. Low back pain. *Continuum.* 2017;23(2):467–486. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000449.
5. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017;356:i6748. https://doi.org/10.1136/bmj.i6748.
6. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specifc low back pain. *Lancet.* 2017;389(10070):736–747. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30970-9.
7. 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.

8. Парфенов ВА, Исайкин АИ. *Боли в нижней части спины: мифы и реальность*. М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. Режим доступа: https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/842/.
9. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010;19:2075–2094. https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y.
10. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(3):103–109. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-103-109.
Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3):103–109. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-103-109.
11. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(4):811–816. https://doi.org/10.3174/ajnr.a4173.
12. Chiu CC, Chuang TY, Chang KH, Wu CH, Lin PW, Hsu WY. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2015;29(2):184–195. https://doi.org/10.1177/0269215514540919.
13. Chenot J-F, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pfingsten M, Schorr SG. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(51-52):883–890. https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0883.
14. Суслова ЕЮ, Парфенов ВА. Комплексный подход к лечению пациентов с хронической люмбалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(10-2):16–21. https://doi.org/10.17116/jnevro201511510216-21.
Suslova EJu, Parfenov VA. A complex approach to the treatment of patients with chronic lumbalgia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(10-2):16–21. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201511510216-21.
15. Головачева ВА, Головачева АА. Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины. *Российский журнал боли.* 2024;22(1):57–67. https://doi.org/10.17116/pain20242201157.
Golovacheva VA, Golovacheva AA. Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain. *Russian Journal of Pain.* 2024;22(1):57–67. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/pain20242201157.
16. 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.
17. Исайкин АИ, Насонова ТИ, Мухаметзянова АХ. Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):90–95. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-90-95.
Isaikin AI, Nasonova TI, Mukhametzyanova AKh. Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):90–95. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-90-95.
18. Ho EK, Chen L, Simic M, Ashton-James CE, Comachio J, Wang DXM et al. Psychological interventions for chronic, non-specific low back pain: systematic review with network meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e067718. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067718.
19. Wong JJ, CôtéP, Sutton DA, Randhawa K, Yu H, Varatharajan S et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur J Pain.* 2016;21(2):201–216. https://doi.org/10.1002/ejp.931.
20. Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(12):1699–1718. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.009.
21. 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(2S):7–16. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16.
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(2S):7–16. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16.
22. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(25):12013–12017. https://doi.org/10.1073/pnas.91.25.12013.
23. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284(10):1247–1255. https://doi.org/10.1001/jama.284.10.1247.
24. Migliorini F, Vaishya R, Pappalardo G, Schneider M, Bell A, Maffulli N. Between guidelines and clinical trials: evidence-based advice on the pharmacological management of non-specific chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):432. https://doi.org/10.1186/s12891-023-06537-0.
25. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(1):CD000396. https://doi.org/10.1002/14651858.cd000396.pub3.
26. 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://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206.
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://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206.
27. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Прил. 1):1–29. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536/1691.
Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 1):1–29. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/ view/2536/1691.
28. Левин ОС, Скоромец АА, Табеева ГР, Доронина ОБ, Широков ВА, Тринитатский ЮВ и др. Эффективность и безопасность напроксена в лечении неспецифической люмбалгии: результаты открытого многоцентрового исследования (NEST). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(5):27–31. https://doi.org/10.17116/jnevro201911905127.
Levin OS, Skoromets AA, Tabeeva GR, Doronina OB, Shirokov VA, Trinitatsky YuV et al. The efficacy and safety of naproxen in the treatment of nonspecific lumbalgia: the results of an open multi-center study (NEST). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(5):27–31. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201911905127.
29. Каратеев АЕ. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений. *Современная ревматология.* 2016;10(2):70–77. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-70-77.
Karateev AE. Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2016;10(2):70–77. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-70-77.
30. Cooper S, Laurora I, Wang Y, Venkataraman P, An R, Roth T. Efficacy and tolerability studies evaluating a sleep aid and analgesic combination of naproxen sodium and diphenhydramine in the dental impaction pain model in subjects with induced transient insomnia. *Int J Clin Pract.* 2015;69(10):1149–1158. https://doi.org/10.1111/ijcp.12669.
31. Данилов АБ, Пилипович АА, Пястолова МВ. НОВЕМА® НАЙТ (дифенгидрамин + напроксен) у пациентов с болевым синдромом и бессонницей: результаты многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(6):56–63. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-6-56-63.
Danilov AB, Pilipovich AA, Pyastolova MV. NOVEMA® NIGHT (diphenhydramine + naproxen) in patients with pain and insomnia: results of a multicenter non-interventional observational study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(6):56–63. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-6-56-63.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Х. Мухаметзянова, В.А. Парфенов**
Концепция и дизайн исследования – **А.Х. Мухаметзянова, В.А. Парфенов**
Написание текста – **А.Х. Мухаметзянова, В.А. Парфенов**
Сбор и обработка материала – **А.Х. Мухаметзянова**

Обзор литературы – **А.Х. Мухаметзянова**
Анализ материала – **В.А. Парфенов**
Редактирование – **В.А. Парфенов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.А. Парфенов, А.Х. Мухаметзянова**

***Contribution of authors**:*

Concept of the article – **Albina Kh. Mukhametzyanova, Vladimir A. Parfenov**
Study concept and design – **Albina Kh. Mukhametzyanova, Vladimir A. Parfenov**
Text development – **Albina Kh. Mukhametzyanova, Vladimir A. Parfenov**
Collection and processing of material – **Albina Kh. Mukhametzyanova**
Literature review – **Albina Kh. Mukhametzyanova**
Material analysis – **Vladimir A. Parfenov**
Editing – **Vladimir A. Parfenov**
Approval of the final version of the article – **Vladimir A. Parfenov, Albina Kh. Mukhametzyanova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Мухаметзянова Альбина Хамитовна, врач-невролог, 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; albimukhametzyanova@yandex.ru
Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, врач-невролог, заведующий кафедрой 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; vladimirparfenov@mail.ru

Information about the authors:

Albina Kh. Mukhametzyanova, Neurologist, 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, 119021, Russia; albimukhametzyanova@yandex.ru
Vladimir A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Neurologist, Head 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, 119021, Russia; vladimirparfenov@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-361

Клинический случай / Clinical case

Ишемический инсульт как осложнение хлыстовой травмы шеи: клиническое наблюдение

А.И. Исайкин[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-4950-144X, alexisa68@mail.ru
Н.В. Вахнина[1], https://orcid.org/0000-0002-0834-4030, nvakhnina71@mail.ru
Ю.М. Шор[1], https://orcid.org/0000-0003-4132-8566, julenoksh76@mail.ru
А.С. Панасенко[1], https://orcid.org/0000-0002-6679-7660, panasenko.lina@gmail.com
О.Ю. Исайкина[2], https://orcid.org/0000-0002-8939-0716, olesyaisa25@mail.ru

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

[2] Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

Представлено клиническое наблюдение редкого осложнения хлыстовой травмы шейного отдела позвоночника – ишемического инсульта, возникшего вследствие диссекции позвоночных артерий. Заболевание развилось остро после незначительного дорожно-транспортного происшествия у молодой женщины, с признаками мезенхимально-сосудистой дисплазии, с отсроченным дебютом в виде головной боли и боли в шейном отделе, последующим возникновением преходящего эпизода атаксии, дизартрии. В неврологическом статусе в момент обращения в клинику определялась очаговая неврологическая симптоматика (правосторонняя гемианопсия и гемигипестезия). По данным МРТ обнаружен ишемический очаг в затылочной доле левого полушария. При ультразвуковом дуплексном сканировании и КТ-ангиографии выявлен стеноз обеих позвоночных артерий (60–70%) вследствие их диссекции. По данным нейроортопедического обследования выявлены вертебральный и миофасциальный синдромы на шейном уровне; нейропсихологическое тестирование определило высокий уровень тревоги и депрессии. Пациентке проведено лечение гепарином с последующим переходом на ацетилсалициловую кислоту, нимесулидом, сертралином, феназепамом и омепразолом, а также комплексное немедикаментозное лечение: кинезиотерапия, элементы психологической коррекции. В результате проведенного лечения отмечался регресс клинической симптоматики, уменьшение болей, снижение уровня тревожно-депрессивных нарушений. При повторных исследованиях сосудов отмечен постепенный регресс стенозов поясничных артерий. В статье обсуждаются вопросы патогенеза, диагностики, ведения хлыстовой травмы и диссекции артерий. Отмечено сходство симптомов неосложненной хлыстовой травмы и диссекции артерий в дебюте заболевания, что затрудняет диагностику.

Ключевые слова: хлыстовая травма, диссекция артерий, ишемический инсульт, отсроченная боль, мезенхимально-сосудистая дисплазия, мультидисциплинарный подход, нимесулид

Для цитирования: Исайкин АИ, Вахнина НВ, Шор ЮМ, Панасенко АС, Исайкина ОЮ. Ишемический инсульт как осложнение хлыстовой травмы шеи: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2024;18(22):54–62. https://doi.org/10.21518/ms2024-361.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ischemic stroke as a complication of whiplash injury to the neck: a clinical observation

Aleksei I. Isaikin[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-4950-144X, alexisa68@mail.ru
Natalia V. Vakhnina[1], https://orcid.org/0000-0002-0834-4030, nvakhnina71@mail.ru
Iulia M. Shor[1], https://orcid.org/0000-0003-4132-8566, julenoksh76@mail.ru
Alina S. Panasenko[1], https://orcid.org/0000-0002-6679-7660, panasenko.lina@gmail.com
Olesya Yu. Isaykina[2], https://orcid.org/0000-0002-8939-0716, olesyaisa25@mail.ru

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

[2] National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

The article presents a clinical observation of an ischemic stroke resulted from the vertebral artery dissection, a rare complication of whiplash injury of the cervical spine. Acute condition developed with a delayed onset in the form of headache and pain in the cervical spine after a minor car accident in a young woman with signs of mesenchymal vascular dysplasia, followed by a transient episode of ataxia, dysarthria. The assessment of a patient's neurological status on admission to the clinic showed focal neurological symptoms (right-sided hemianopsia and hemihypesthesia). Brain MRI revealed an ischemic lesion in the occipital lobe in the left hemisphere. Duplex scanning and CT angiography showed stenosis of both vertebral arteries (60–70%) due to their dissection. Vertebral and myofascial syndromes at the cervical level were detected after the patient

© Исайкин АИ, Вахнина НВ, Шор ЮМ, Панасенко АС, Исайкина ОЮ, 2024

underwent neuroorthopedic examination; the neuropsychological test battery findings demonstrated a high level of anxiety and depression. The patient received treatment with heparin followed by switching to acetylsalicylic acid, nimesulide, sertraline, phenazepam and omeprazole, as well as complex non-drug treatment: kinesiotherapy, elements of psychological correction. The treatment resulted in the regression of clinical symptoms, pain relief, and decreased level of anxiety and depressive disorders. The follow-up vessel examination demonstrated a gradual regression of lumbar artery stenosis. The article discusses the issues of pathogenesis, diagnosis, management of whiplash injury and artery dissection. It ought to be noted that symptoms of uncomplicated whiplash injury and artery dissection

Keywords: whiplash injury, artery dissection, ischemic stroke, delayed pain, mesenchymal vascular dysplasia, multidisciplinary approach, nimesulide

For citation: Isaikin AI, Vakhnina NV, Shor IuM, Panasenko AS, Isaykina OYu. Ischemic stroke as a complication of whiplash injury to the neck: a clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):54–62. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-361.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хлыстовая травма (ХТ) возникает в результате передачи энергии ускорения/замедления на шейный отдел позвоночника (ШОП). Повреждения шеи встречаются в 2,5% случаев среди всех травм, связанных с дорожно-транспортными происшествиями (ДТП). ХТ чаще происходит при ДТП с низкой энергией удара, но может встречаться при бытовых, спортивных, боевых и производственных травмах. В промышленно развитых странах ассоциированные с ХТ расстройства составляют 300 случаев на 100 000 населения в год [1, 2]. Имеется очень слабая связь между тяжестью удара и исходом («доза – реакция») [3]. В международных клинических руководствах тяжесть ХТ оценивается согласно Квебекской классификации (1995 г.): 0 – отсутствие жалоб; I – общие, неспецифические жалобы на боль, дискомфорт в шейной области; II – вышеперечисленные жалобы и ограничение подвижности в шейном отделе; III – включает в себя жалобы от I и II степени и появление неврологических симптомов; IV – включает в себя жалобы предыдущих классов в сочетании с переломом или вывихом шейных позвонков, находится в компетенции травматологов и нейрохирургов [4]. Подавляющее большинство составляют пациенты с неосложненной ХТ 0–II степени. Клиническая симптоматика обусловлена микротравматизацией шейных мышц и суставно-связочных структур позвоночника (особенно фасеточных суставов). Данные физикального обследования скудны: можно определить локальную болезненность в проекции мышц, фасеточных суставов, наличие мышечного спазма, ограничение общей или локальной подвижности шеи. Специфические для ХТ нейровизуализационные изменения отсутствуют [5]. Осложненная ХТ 3-й и 4-й степени встречается относительно редко, проявляется, как правило, радикулярной или миелопатической симптоматикой. Описаны редкие случаи таких осложнений ХТ, как транзиторная глобальная амнезия, паралич подъязычного и верхнего гортанного нерва, цервикальная эпидуральная гематома, инфаркт ствола мозга, диссекция артерий (ДА) (синоним «расслоение стенки») [6]. Редким осложнением ХТ является повреждение сонных и/или позвоночных артерий. Мы представляем клиническое наблюдение осложненной ХТ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 32 лет поступила в Клинику нервных болезней им. Кожевникова 13.12.2022 г. с жалобами на ощущение неустойчивости и шаткости при ходьбе; высокоинтенсивные давящие двусторонние боли в височной области до 8 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ); ноющие боли в шейном отделе позвоночника и затылочной области слева, до 5 баллов по ЦРШ; нарушение зрения во внешнем поле правого глаза в виде размытости предметов и светового пятна.

22.11.2022 г. при ДТП (удар в машину сзади) пациентка ощутила движение в шейном отделе. Травму головы, утрату сознания, тошноту сразу после ДТП отрицает. Осмотрена бригадой скорой медицинской помощи (СМП) на месте происшествия – данных за черепно-мозговую травму (ЧМТ) не выявлено. Через сутки развилась головная боль в левой затылочно-височной области давящего характера с ощущением давления на глазное яблоко. Боли сопровождались тошнотой, фото- и фонофобией. Через 2 дня появились высокоинтенсивные (до 8 баллов по ЦРШ) боли в шее, выраженное ограничение движений в ШОП. Обратилась в травмпункт по месту жительства, где была проведена рентгенография ШОП, не выявившая патологии. Назначена согревающая мазь и рекомендовано ношение воротника Шанца; боли уменьшились до 5–6 баллов. 27.11.2022 г. возникли головокружение системного характера с тошнотой, многократной рвотой, нарушение речи по типу дизартрии (пациентка не могла стоять, ходить), отмечались нарушения при выполнении координационных проб при осмотре врачами СМП. Была госпитализирована в районную больницу. При поступлении проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга (МСКТ ГМ): данных за наличие зон, подозрительных на ишемию, очаговых, объемных образований в веществе ГМ на момент исследования не получено (ASPECTS 10 баллов). Назначена терапия статинами, холина альфосцератом, миорелаксантами, сульфатом магния.

28.11.2022 г. появилось ощущение свечения в височном поле зрения правого глаза. Консультация офтальмолога: OU миопия средней степени. ОД «Задняя отслойка стекловидного тела?». Рекомендовано УЗИ глазного яблока. Назначены глазные капли метилэтилпиридинол. При

дуплексном сканировании магистральных артерий головы (МАГ) от 28.11.2022 г. С-образный изгиб позвоночных артерий; признаков стеноза не описано. По данным МРТ ГМ от 28.11.2002 г.: в режиме DWI выявлены признаки острой стадии ишемического инсульта в бассейне левой задней мозговой артерии (ЗМА) (*рис. 1*). К лечению добавлен гепарин. Головокружение, неустойчивость при ходьбе регрессировали в течение 5 дней. 5 декабря 2022 г. выписана из районной больницы, диагноз при выписке «Ишемический инсульт в бассейне левой задней мозговой артерии». Направлена на госпитализацию в Клинику нервных болезней Сеченовского университета в связи с сохраняющимся болевым синдромом, вызывающим бытовую и социальную дезадаптацию. В анамнезе жизни отмечается варикозное расширение вен нижних конечностей; флебэктомия в возрасте 23 лет; миопия средней степени.

В соматическом статусе – гипермобильность суставов, в остальном без особенностей.

В неврологическом статусе при поступлении в клинику выявлены правосторонняя гомонимная гемианопсия и правосторонняя гемигипестезия болевой чувствительности, в остальном – без патологии. При нейроортопедическом тестировании отмечалось ограничение движений в шейном отделе из-за болей; признаки гипермобильности в шейном отделе с болезненностью в проекции фасеточных суставов С6-7, миофасциальный синдром ременных, нижней косой слева, нижней порции трапециевидной мышц. Пациентка была тревожна, плаксива, отмечался сниженный фон настроения, нарушения сна по типу трудности засыпания. Показатели общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, анализа мочи – без патологии.

Отмечен высокий уровень личностной и реактивной тревоги по шкале Гамильтона, субклиническая депрессия по шкале Бека. Умеренные нарушения жизнедеятельности (44%) по шкале ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее. По госпитальной шкале тревоги и депрессии отмечены высокие уровни этих параметров (15б и 14б соответственно).

Данные инструментальных обследований: МСКТ органов грудной клетки, ЭКГ – без патологии. МРТ головного мозга (режим DWI) от 28.11.2022 г. (*рис. 1*).

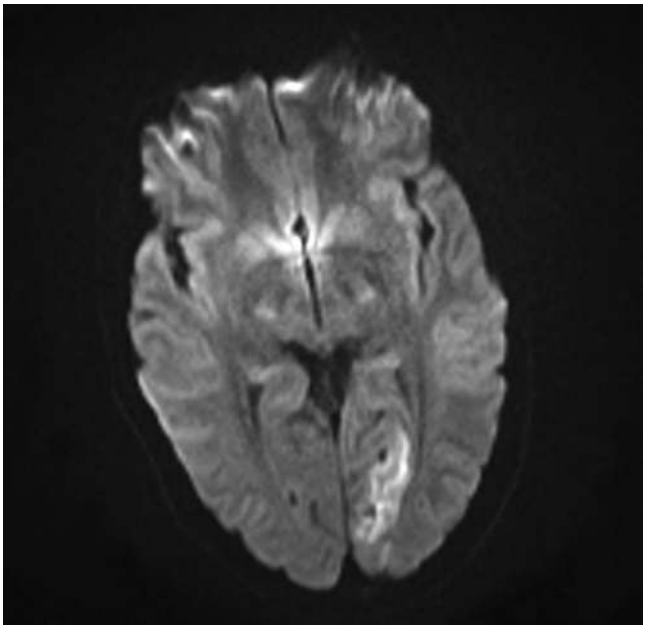
В клинике проведена повторная ультразвуковая (УЗ) доплерография в дуплексном режиме парных сосудов (артерий или вен), которая выявила УЗ-признаки двусторонней пролонгированной диссекции позвоночных артерий (ПА) с формированием интрамуральной гематомы (с уровня С7 слева до С3 позвонка, справа до С4), S-образную извитость правой ВСА (*рис. 2*).

Проведена МСКТ-ангиография ГМ с контрастированием, которое подтвердило наличие стенозов обеих ПА: справа на уровне отверстия поперечного отростка С6 до 70%, слева на уровне межпозвонкового диска С6-С7 до 60% и на уровне С4 до 40–50% (*рис. 3*).

Кроме того, выявлена небольшая мешотчатая аневризма в кавернозном сегменте правой внутренней сонной артерии (*рис. 4*).

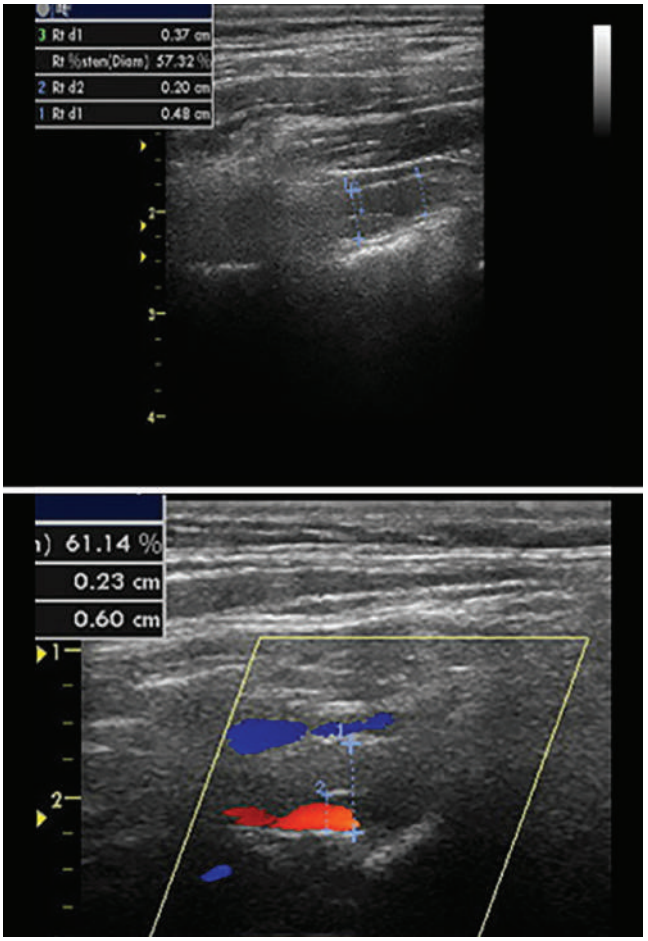
● ***Рисунок 1.*** МР-картина острой стадии ишемического нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой задней мозговой артерии

● ***Figure 1.*** MRI appearance of an acute ischemic cerebrovascular accident in the left posterior cerebral artery territory

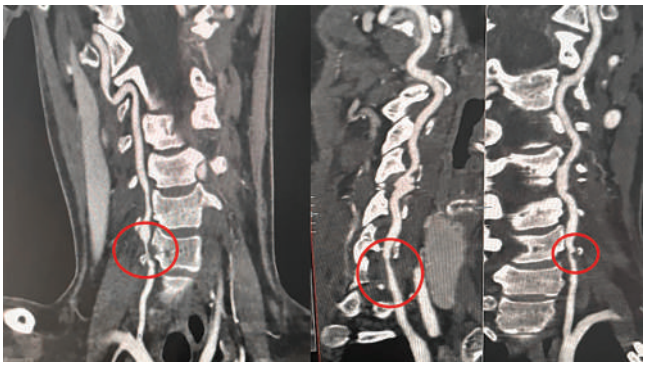


● ***Рисунок 2.*** УЗ-признаки пролонгированной диссекции позвоночных артерий с формированием интрамуральной гематомы

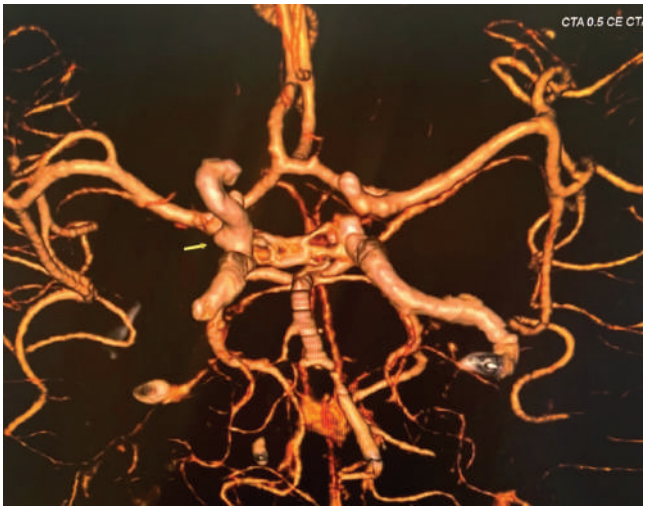
● ***Figure 2.*** Ultrasound findings of prolonged vertebral artery dissection accompanied by the formation of an intramural hematoma



● ***Рисунок 3.*** Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга с контрастированием. Стеноз обеих позвоночных артерий
● ***Figure 3.*** Contrast-enhanced brain multispiral computed tomography. Stenosis of both vertebral arteries



● ***Рисунок 4.*** Мешотчатая аневризма в кавернозном сегменте правой внутренней сонной артерии
● ***Figure 4.*** Saccular aneurysm arising from cavernous segment of left internal carotid artery



Учитывая острое развитие заболевания после хлыстовой травмы у молодой женщины, с признаками мезенхимально-сосудистой дисплазии, с дебютом в виде головной боли и боли в шейном отделе, с последующим возникновением атаксии, дизартрии; наличие в неврологическом статусе правосторонней гемианопсии и гемигипестезии, с МРТ-подтверждением ишемического очага в затылочной доле левого полушария; данные УЗИ и КТ-ангиографии, выявившие стеноз ПА по механизму диссекции сосудистой стенки на уровне шеи; наличие вертебрального и миофасциального синдромов на шейном уровне по данным нейроортопедического обследования, высокий уровень тревоги и депрессии по данным нейропсихологического тестирования, установлен диагноз «Хлыстовая травма шейного отдела позвоночника. Ишемический инсульт в вертебрально-базилярной системе, стеноз позвоночных артерий по механизму диссекции. Вертеброгенная цервикокраниалгия на фоне дисфункции фасеточных суставов С4-С6, миофасциальный синдром трапециевидных, нижних косых мышц шеи. Синдром мезенхимально-сосудистой дисплазии. Тревожно-депрессивное расстройство».

Лечение. Немедикаментозная терапия: проведена разъяснительная беседа, ЛФК по индивидуальному плану, кинезиотейпирование, постизометрическая релаксация, иглорефлексотерапия.

Медикаментозное лечение: ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день; Нимесулид 100 мг 2 раза в день – 7 дней; Сертралин 50 мг 1 раз в день, Феназепам 1 мг на ночь 10 дней, Тизанидин 2 мг 2 раза в день 14 дней; Омез 20 мг 2 раза в день.

Результаты лечения. Отмечалось улучшение в виде регресса гемигипестезии, уменьшения гемианопсии. Приступов ГБ не наблюдалось, интенсивность болей в ШОП снизилась до 2–3 баллов. Повторные УЗИ БЦА (17.01.2023 г.) выявили небольшую положительную динамику в виде уменьшения степени протяженности и размера гематомы, увеличение просвета артерии. Через 4 мес. – положительные изменения с уменьшением локального сужения ПА на уровне С5-С6 с 70 до 40%.

Рекомендовано продолжить прием Сертралина и антиагрегантов, занятия ЛФК.

Обследование через 1 год: в неврологическом статусе без патологии; УЗ-допплерография в дуплексном режиме – признаков расслоения стенок артерий не выявлено, отмечается локальное уплотнение стенки правой ПА в сегменте С5-6; КТ с внутривенным контрастированием – органических изменений в головном мозге не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении имела место осложненная ХТ с развитием ишемического инсульта (ИИ) на фоне расслоения стенки ПА без перелома или вывиха шейного отдела, что в наибольшей степени соответствует ХТ III ст. Только 2% всех ИИ обусловлены ДА, в то же время среди молодых пациентов ДА является одной из наиболее частых причин (15–24%) инсультов. ПА поражаются в 2 раза реже, чем сонные [7]. Патоморфологической основой ДА является гематома в стенке сосуда, которая возникает в результате разрыва интимы стенки артерии с распространением на мышечный слой, реже гематома формируется непосредственно в мышечном слое (разрыв vasavasorum) с возможным распространением кнаружи на адвентицию с образованием аневризмы. Поражение сосудистой стенки при ДА проявляется как локальными симптомами в виде болей, симптома Горнера, так и симптомами церебральной ишемии (транзиторные ишемические атаки и инсульты). Ишемические нарушения возникают в основном по механизму артерио-артериальной эмболии (85%), реже из-за гемодинамических нарушений, обусловленных сужением просвета сосуда [8, 9].

Дифференциальная диагностика неосложненной и осложненной ХТ является непростой задачей. Нельзя ориентироваться на время появления симптоматики. Клинические проявления ХТ обычно возникают сразу после травмы, но возможно отсроченное начало через несколько дней и даже недель [10, 11]. В то же время ишемический инсульт при ДА может развиться в сроки от нескольких минут до 1 мес., в 82% случаев – в течение первой недели [12].

В представленном случае локальные проявления в виде шейной и головной боли (ГБ) появились на 2-е сут., причем сложно сказать, были они обусловлены травмой скелетно-мышечных структур шеи или связаны с повреждением позвоночных артерий. Клинические признаки нарушения мозгового кровообращения возникли через 5 дней.

Симптомы в дебюте заболевания также схожи. Самыми частыми жалобами при неосложненной ХТ являются боль в шее и головная боль (в 84 и 60% случаев соответственно) [13]. ГБ могут носить различный характер: цервикогенные, затылочная невралгия, головные боли напряжения, мигренозные [14]. При диссекции МАГ головная боль также является самым частым (отмечается в 70–100% случаев), а в 86% – первым симптомом заболевания. Классическим вариантом являются пульсирующие боли шейно-затылочной локализации, но в большинстве случаев характеристики головной боли не являются специфическими, редко бывает «громоподобная» ГБ. В нашем наблюдении ГБ более соответствовала критериям мигрени, боли в шее присоединились позднее. Согласно данным литературы, ГБ чаще отмечаются при поражении позвоночных артерий, для которых характерны высокоинтенсивные боли шейно-затылочной локализации, которые отмечались в представленном клиническом случае. Возникновение ГБ или боли в шее является результатом прямого разрыва стенки кровеносного сосуда с высвобождением провоспалительных нейромедиаторов из окончаний нервов, окружающих артерии [15]. Изолированная боль (без церебральной ишемии) наблюдается в 8–12% случаев ДА [12].

При неосложненной ХТ нередки когнитивные и психоэмоциональные расстройства в виде нарушений памяти, сна, концентрации внимания, тревоги, депрессии, фобических нарушений, что отмечалось у нашей пациентки. Почти в 1/3 случаев присутствуют жалобы на головокружение, тошноту, рвоту, неустойчивость при ходьбе, зрительные нарушения в виде расплывчатости, светобоязни, трудности при чтении или вождении, которые, как правило, носят психогенный характер. Возможно сочетание ХТ с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), которая может обуславливать часть клинических проявлений, но ЧМТ возникает при более сильных ударах [14]. В представленном случае данных за ЧМТ при первичном осмотре не обнаружено. Однако появление очаговой (нарушения координации, чувствительности, речи, глотания, зрения, возникновение парезов), менингеальной или общемозговой симптоматики у молодых пациентов, даже после незначительной травмы шеи в сочетании с необычными головными и шейными болями, в первую очередь требует исключения такого потенциально опасного состояния, как ДА.

В крупном исследовании было показано, что в 40% случаев ДА возникла на фоне травмы шейного отдела, преимущественно незначительной (чихание, поворот головы, посещение стоматолога, мануальная терапия и т. п.); при этом на долю ХТ приходилось только 1,8% от всех случаев [16].Травматические воздействия играют роль пускового фактора, большее значение имеет генетически обусловленная неполноценность соединительной ткани с повышенной «ломкостью» сосудистой стенки. Генетическая предрасположенность к ДА хорошо документирована при таких клинически определенных формах патологии соединительной ткани, как синдром Элерса – Данло, Марфана, фибромышечная дисплазия, несовершенный остеогенез и т. д. Предложена гипотеза митохондриальной цитопатии. Имеются сообщения об обнаружении мутаций в различных генах (MTHFR, C677T, COL3A1, SMAD-4 и др.), дефиците альфа-1 антитрипсина, повышении уровня ММП-9, сульфатированных гликозаминогликанов и орозомукоида, которые свидетельствуют о повреждении соединительной ткани и развитии воспалительной реакции в артериальной стенке. Однако какого-либо конкретного гена или биологического маркера, достоверно связанного с этой патологией, не выявлено. В подавляющем большинстве случаев ДА развиваются у пациентов с признаками недифференцированного синдрома мезенхимально-сосудистой дисплазии [17–21].

В представленном нами случае у пациентки имелись признаки синдрома мезенхимально-сосудистой дисплазии в виде гипермобильности суставов, миопии, раннего варикоза вен нижних конечностей. Кроме того, при КТ-ангиографии была обнаружена мешотчатая аневризма в кавернозном сегменте правой внутренней сонной артерии, что согласуется с данными недавних исследований, которые показали повышенную распространенность церебральных мешотчатых аневризм, не связанных с местом диссекции у пациентов с ДА [12].

В нашем наблюдении было выявлено двустороннее расслоение позвоночных артерий, что не является редкостью и отмечается в 22% случаев, чаще у женщин [22].

Пациенты с ИИ вследствие ДА, помимо возраста, существенно отличаются по наличию других факторов риска сосудистых заболеваний, в частности меньшей распространенностью гиперхолистеринемии, ожирения и избыточной массы тела [18].

Дополнительные методы диагностики. УЗ-дуплексное сканирование МАГ – наименее инвазивный, недорогой и безопасный метод. Признаки расслоения включают прямую визуализацию пристеночной гематомы, увеличение внешнего калибра артерии или отслоение интимы. Основное ограничение заключается в невозможности исследования всей сосудистой сети и высоком риске ложноотрицательных результатов, зависящих от опыта врача. В нашем случае при первом УЗ-обследовании в ОРИТ районной больницы данных за ДА не отмечено.

Достоинством КТ-ангиографии (КТАГ) с контрастированием является высокая скорость получения изображений, информативность для выявления стенозов, особенно при расслоении позвоночной артерии.

МРТ в DWI-режиме имеет преимущество в оценке острой ишемии головного мозга, вторичной по отношению к диссекции, что было показано в нашем наблюдении; в Т1-режиме хорошо оценивается наличие интрамуральной гематомы; МР-ангиография позволяет оценить степень стенозирования [12, 22].

Лечение. Терапия ИИ при ДА у нашей пациентки включала использование гепарина на начальном этапе с последующим переходом на антиагрегантный препарат

(аспирин). Согласно консенсусу Американской кардиологической ассоциации наличие предикторов высокого риска ИИ при ДА (гемодинамически значимый стеноз или окклюзия, наличие внутрипросветного тромба) у пациентов с низким риском кровотечения может потребовать проведения антикоагулянтной терапии. Пациентам без признаков высокого риска или пациентам с повышенным риском геморрагических осложнений (например, большой размер инфаркта, геморрагическая трансформация, интрадуральное распространение экстракраниальной диссекции) лучше подходит антиагрегантная терапия в виде монотерапии либо короткого курса двумя препаратами в течение 21–90 дней с последующей монотерапией. Прием антитромботических препаратов рекомендован на срок не менее 3–6 мес. при отсутствии других факторов риска сосудистых заболеваний [12, 23].

Доказательства эффективности применения тромболизиса, тромбоэкстракции, стентирования у пациентов с ИИ на фоне ДА остаются ограниченными [12]. По данным метаанализа по лечению ИИ на фоне ДА не было получено отличий по показателям смертности и функционального восстановления в группах пациентов с применением внутривенного тромболизиса и без; не было отличий и по геморрагическим осложнениям [24]. Согласно заключению обзора Cochrane (2021 г.) в настоящее время отсутствуют достоверные доказательства в поддержку использования хирургических или эндоваскулярных вмешательств для лечения ДА в дополнение к антитромботической терапии [25].

Общий вывод большинства исследований: антикоагулянты и антиагреганты наиболее показаны для лечения расслоения шейных артерий с одинаковой эффективностью и безопасностью; тромболизис не противопоказан пациентам с расслоением шейной артерии [7, 23, 26].

Учитывая наличие вертебрального и миофасциального синдрома шейной локализации, связанного с ХТ, было проведено лечение, включающее гимнастику в щадящем режиме, физиотерапевтические процедуры. Согласно современным рекомендациям по ведению ХТ наиболее эффективен мультимодальный подход с использованием комбинации физических и психологических методов, таких как упражнения, мануальная терапия, поведенческие подходы и обучение [27]. При этом оптимальный тип лечебной физкультуры (ЛФК) неизвестен [10, 11]. Другие процедуры, включая электротерапию, кинезиотейпирование, лазер, ультразвук, иглоукалывание, массаж, импульсную электромагнитную терапию, биологическую обратную связь, тепловые или холодовые процедуры и т. п., имеют низкий уровень доказательности. При неосложненных ХТ не показано использование шины Шанца [28]. Вопрос о необходимости ограничения движений в ШОП при ДА нигде не обсуждается. Не доказано, что иммобилизация шейного отдела уменьшает риск ухудшения или рецидива расслоения [12].

Учитывая слабую связь интенсивности травмирующего воздействия с развитием подобных осложнений, соотношение «риск – польза», гимнастика в щадящем режиме может быть полезна, мануальную терапию в виде манипуляций следует избегать. В представленном случае подобранная лечебная физкультура в сочетании с постизометрической релаксацией была успешна.

Для купирования выраженных ГБ и болей в шее был назначен препарат нимесулид, положительный опыт применения которого пациентка имела ранее. Хочется отметить, что нет исследований по фармакологическому лечению ГБ, вызванной ДА. В реальной практике обычно используются общепринятые рекомендации по лечению ГБ, избегая применения триптанов. Нимесулид является преимущественным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и одним из наиболее часто назначаемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во всем мире. Оказывает ингибирующее влияние на простагландин Е2 ($ПГЕ_2$) как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы. Уменьшает концентрацию $ПГЕ_2$, снижает активность простаноидных рецепторов ЕР-типа, что обуславливает его анальгезирующее и противовоспалительное действие. Кроме того, тормозит высвобождение ФНО-α и образование цитокининов. Блокирует синтез металлопротеаз, благоприятно действуя на соединительнотканные структуры, что актуально при ДА. Фармакологический профиль нимесулида отличается от других НПВП, препарат предотвращает язвы ЖКТ, вызываемые классическими НПВП. Хороший профиль безопасности и эффективность применения нимесулида были показаны в ряде клинических исследований. Желудочно-кишечные осложнения при его использовании возникают значительно реже, чем у других НПВП [29].

Риск ИИ при использовании НПВП различается между отдельными препаратами, а также у пациентов с предшествующим анамнезом ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Комбинация лечения с антиагрегантами или антикоагулянтами может уменьшить этот риск [30]. У нимесулида риск сердечно-сосудистых осложнений и инсульта является одним из самых низких среди НПВП, имеет дозозависимый эффект [31]. Было показано, что применение нимесулида не приводит к статистически значимому увеличению числа цереброваскулярных событий [32, 33]. Более того, было обнаружено, что нимесулид обладает нейропротекторными свойствами, особенно в уменьшении ишемического повреждения мозга. Нейропротекторная эффективность была продемонстрирована на животных моделях транзиторной и постоянной фокальной церебральной ишемии, глобальной ишемии мозга, эмболического инсульта и хронической церебральной гипоперфузии. Нимесулид уменьшал зону инфаркта, глютаматную эксайтотоксичность, нарушение гематоэнцефалического барьера и отек; снижал инфильтрацию лейкоцитов в ишемизированный мозг, уменьшая нейровоспаление. Эти эффекты наблюдались даже тогда, когда лечение начинали через несколько часов после возникновения ишемии, что демонстрирует широкое терапевтическое временное окно нимесулида для нейропротекции [34]. Некоторые авторы рекомендуют применение именно нимесулида при коморбидной сердечно-сосудистой патологии, особенно в ситуациях, когда использование других НПВП ограниченно из-за риска побочных

эффектов и противопоказаний [35]. Согласно консенсусу международной группы экспертов, нимесулид при правильном применении является эффективным и безопасным препаратом для лечения острой боли с быстрым началом действия и хорошим профилем «польза – риск».

Прогноз ИИ при ДА в большинстве случаев благоприятный. Летальный исход отмечается в 4–5% случаев, чаще при обширных инфарктах мозга, обусловленных диссекцией внутричерепного отдела внутренней сонной артерии. В представленном нами клиническом наблюдении отмечено хорошее восстановление, что соответствует данным литературы, согласно которым выздоровление или значительное восстановление нарушенных функций отмечается у 75–92% пациентов [9, 19–21].

У нашей пациентки была положительная динамика состояния позвоночных артерий с уменьшением интрамуральной гематомы степени стеноза на 40% через 4 мес. и полный регресс стеноза с сохранением локального уплотнения стенки через 1 год. Ремоделирование стенки сосуда и значительная реканализация наблюдаются практически в 2/3 случаев; в наибольшей степени происходит в срок от 3 мес. до 1 года [9, 36–39]. При наблюдении в течение 1,5 лет новых эпизодов ДА не зарегистрировано.

По данным системного обзора с метаанализом 2024 г., риск рецидива ДА невысокий – 4%; частота рецидивов, связанных с ишемическими событиями, еще ниже – менее 2% [40]. Риск ОНМК максимален в первые 3–4 нед. от дебюта ДА [9, 18–20].

При этом почти у половины пациентов с ИИ на фоне ДА отмечается выраженное снижение качества жизни, обусловленное в основном психосоциальными причинами [9]. В генезе хронической ХТ также ведущее значение имеют не структурные изменения позвоночных структур, а психосоциальные проблемы. В представленном наблюдении у пациентки был выявлен высокий уровень личностной и ситуационной тревоги, депрессия. В лечении этих состояний большое значение имеет разъяснение пациенту причин и хорошего исхода заболевания, психологическая поддержка, включая когнитивно-поведенческую терапию, ранняя активизация с постепенным расширением двигательного режима. В нашем случае были проведены психотерапевтические мероприятия и назначены препараты с анксиолитическим и антидепрессивным эффектом. Комплексная терапия оказала положительный эффект [41–45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай демонстрирует сложности диагностики ХТ, вызвавшей развитие ИИ вследствие ДА. Травматические воздействия играют роль пускового фактора, большее значение имеет генетически обусловленная неполноценность сосудистой стенки. В дебюте заболевания неосложненная ХТ и ДА имеют сходные симптомы, наиболее частыми из которых являются ГБ и боль в ШОП. Появление очаговой неврологической симптоматики у молодых пациентов с признаками мезенхимально-сосудистой дисплазии, даже после незначительной травмы шеи в сочетании с необычными головными и шейными болями, требует дополнительного обследования для исключения такого потенциально опасного состояния, как ДА. Ангиологическое обследование требует высокого уровня подготовки специалиста в связи с высокой частотой ложноотрицательных результатов. Методом выбора в лечениии на фоне ДА является назначение антиагрегантов или антикоагулянтов. Лечение скелетно-мышечных проявлений ХТ проводится по канонам лечения неспецифической боли в шее. ИИ на фоне ДА имеет благоприятный прогноз с хорошим функциональным восстановлением. Повторные эпизоды ДА являются редкостью. Наиболее частыми осложнениями ХТ и ДА, инвалидизирующими пациентов, являются тревожно-депрессивные нарушения, что надо учитывать в процессе ведения больных с подключением психотерапии и психофармакотерапии.

Поступила / Received 10.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 13.07.2024
Принята в печать / Accepted 16.08.2024

Список литературы / References

1. Исайкин АИ, Мисюряева ЕВ, Голенкова СС. Хлыстовая травма. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(43):84–89. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-43-84-89.
Isaikin AI, Misyuryaeva EV, Golenkova SS. Whiplashinjury. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(43):84–89. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-43-84-89.
2. Яхно НН, Абузарова ГР, Алексеев ВВ. *Боль: практическое руководство*. М.: Издательство «МЕДпресс-информ»; 2022. 416 с.
3. Astrup J, Gyntelberg F. The whiplash disease reconsidered. *Front Neurol*. 2022;13:821097. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.821097.
4. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, Cassidy JD, Duranceau J, Suissa S, Zeiss E. Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders: redefining "whiplash" and its management. *Spine*. 1995;20(8 Suppl.): 1S-73S. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7604354.
5. Bogduk N. On cervical zygapophysial joint pain after whiplash. *Spine*. 2011;36(25 Suppl.):S194–S199. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182387f1d.
6. Alpini DC, Brugnoni G, Cesarani A (eds.). *Whiplash Injuries Diagnosis and Treatment*. 2nd. Italia: Springer-Verlag; 2014.
7. Long B, Pelletier J, Koyfman A, Bridwell RE. High risk and low prevalence diseases: Spontaneous cervical artery dissection. *Am J Emerg Med*. 2024;76:55–62. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.11.011.
8. Engelter ST, Traenka C, Lyrer P. Dissection of Cervical and Cerebral Arteries. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(8):59. https://doi.org/10.1007/s11910-017-0769-3.
9. Keser Z, Chiang CC, Benson JC, Pezzini A, Lanzino G. Cervical Artery Dissections: Etiopathogenesis and Management. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:685–700. https://doi.org/10.2147/VHRM.S362844.
10. Anderson C, Yeung E, Toong T, Tong T, Reed N. A narrative review on cervical interventions in adults with chronic whiplash-associated disorder *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2018;4(1):e000299. https://doi.org/10.1136/bmjsem-2017-000299.
11. Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, Carragee EJ, Hurwitz EL, Peloso P. Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. *Spine*. 2008;33(4 Suppl.): S199–S213. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181644641.
12. Yaghi S, Engelter S, Del Brutto VJ, Field TS, Jadhav AP, Kicielinski K. Cervical Artery Dissection in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. 2024;55(3):e91–e106. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000457.
13. Al-Khazali HM, Ashina H, Iljazi A. Neck pain and headache after whiplash injury: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2020;161(5):880–888. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001805.

14. Gil C, Deciq P. How similar are whiplash and mild traumatic brain injury? A systematic review. *Neurochirurgie*. 2021;67(3):238–243. https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.01.016.
15. Vidale S. Headache in cervicocerebral artery dissection. *Neurol Sci*. 2020;41(2 Suppl.):395–399. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04651-8.
16. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S. Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients Study Group. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology*. 2013;80(21):1950–1957. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318293e2eb.
17. Gunduz ME, Kadirvel R, Kallmes DF, Pezzini A, Keser Z. Spontaneous cervical artery dissection: is it really a connective tissue disease? A comprehensive review. *Front Neurol*. 2023;14:1241084. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1241084.
18. Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):20–28. https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000056.
19. Калашникова ЛА, Гулевская ТС, Сахарова АВ, Чайковская РП, Губанова МВ, Данилова МС и др. Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: морфология, патофизиология, провоцирующие факторы. *Вестник РГМУ*. 2019;(5):78–85. Режим доступа: https://vestnik.rsmu.press/archive/2019/5/9/abstract?lang=ru.
Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Sakharova AV, Chaykovskaya RP, Gubanova MV, Danilova MS et al. Internal carotid and vertebral artery dissection: morphology, pathophysiology and provoking factors. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;(5):72–78. (In Russ.) Available at: https://vestnik.rsmu.press/archive/2019/5/9/abstract?lang=ru.
20. Калашникова ЛА, Древаль МВ, Добрынина ЛА, Кротенкова МВ. Диссекция позвоночных артерий: особенности клинических и нейровизуализационных проявлений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12):4–12. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-72982013121.
Kalashnikova LA, Dreval' MV, Dobrynina LA, Krotenkova MV. Vertebral artery dissection: peculiarities of clinical and magnetic resonance imaging manifestations. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(12):4–12. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-72982013121.
21. Орлова ЕВ, Бердалин АБ, Решетаров ИД, Лелюк ВГ. Спонтанные диссекции сонных и позвоночных артерий: особенности в инсультной субпопуляции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3683. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3683.
Orlova EV, Berdalin AB, Reshetarov ID, Lelyuk VG. Spontaneous dissections of the carotid and vertebral arteries: features in the stroke subpopulation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3683. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3683.
22. Clark M, Unnam S, Ghosh S. A review of carotid and vertebral artery dissection. *Br J Hosp Med*. 2022;83(4):1–11. https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0421.
23. Kaufmann JE, Harshfield EL, Gensicke H, Wegener S, Michel P, Kägi G, Nedeltchev K. CADISS and TREAT-CAD Investigators. Antithrombotic Treatment for Cervical Artery Dissection: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *JAMA Neurol*. 2024;81(6):630–637. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.1141.
24. Lin J, Sun Y, Zhao S, Xu J, Zhao C. Safety and efficacy of thrombolysis in cervical artery dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of observational studies. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42:272–279. https://doi.org/10.1159/000446004.
25. Hynes N, Kavanagh EP, Sultan S, Jordan F. Surgical and radiological interventions for treating symptomatic extracranial cervical artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013118. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013118.pub2.
26. Larsson SC, King A, Madigan J, Levi C, Norris JW, Markus HS. Prognosis of carotid dissecting aneurysms: Results from CADISS and a systematic review. *Neurology*. 2017;88(7):646–652. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003617.
27. Wiangkham T, Duda J, Haque S, Madi M, Rushton A. The Effectiveness of Conservative Management for Acute Whiplash Associated Disorder (WAD) II: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133415. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133415.
28. Parikh P, Santaguida P, Macdermid J, Gross A, Eshtiaghi A. Comparison of CPG's for the diagnosis, prognosis and management of non-specific neck pain: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):81. https://doi.org/10.1186/s12891-019-2441-3.
29. Caiazzo E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol*. 2019;848:105–111. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
30. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, Arfè A, Herings R, Lucchi S. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203362. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203362.
31. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0204746. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204746.
32. Lapi F, Piccinni C, Simonetti M, Levi M, Lora Aprile P, Cricelli I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):49–59. https://doi.org/10.1007/s11739-015-1288-3.
33. Caiazzo E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol*. 2019;848:105–111. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
34. Candelario-Jalil E. Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: new experimental evidences. *Pharmacol Res*. 2008;57(4):266–273. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.03.003.
35. Пахомова ИГ, Кнорринг ГЮ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и решения. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):28–33. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33.
Pakhomova IG, Knorring GYu. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular diseases: problems and solutions. *Doctor.Ru*. 2021;20(11):28–33. (In Russ.) https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33.
36. Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G, Ballotta E. Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology*. 2010;75(21):1864–1870. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181feae5e.
37. Huang Y, Hui PJ, Ding YF, Yan YY, Liu M, Kong LJ et al. Analysis of factors related to recanalization of intramural hematoma-type carotid artery dissection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(33):2612–2617. (In Chinese.) https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200309-00665.
38. Arauz A, Márquez JM, Artigas C, Balderrama J, Orrego H. Recanalization of vertebral artery dissection. *Stroke*. 2010;41(4):717–721. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.568790.
39. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668–678. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70084-5.
40. Lounsbury E, Niznick N, Mallick R, Dewar B, Davis A, Fergusson DA et al. Recurrence of cervical artery dissection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2024;19(4):388–396. https://doi.org/10.1177/17474930231201434.
41. Мухаметзянова АХ, Парфенов ВА, Исайкин АИ. Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в шее. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):40–46. https://doi.org/10.17116/pain20242201140.
Mukhametzyanova AKh, Parfenov VA, Isaikin AI. Management of patients with nonspecific neck pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):40–46. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/pain20242201140.
42. Парфенов ВА. Применение антидепрессантов в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):4–9. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-4-9.
Parfenov VA. The use of antidepressants in neurological practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):4–9. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-4-9.
43. Мосолов СН, Парфенов ВА, Амелин АВ, Медведев ВЭ, Менделевич ВД, Усов ГМ и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):54–64. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-54-64.
Mosolov SN, Parfenov VA, Amelin AV, Medvedev VE, Mendelevich VD, Usov GM et al. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):54–64. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-54-64.
44. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28–35. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-28-35.
Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28–35. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-28-35.
45. Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет*. 2022;(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;(23):60–66. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.И. Исайкин**
Концепция и дизайн исследования – **А.И. Исайкин**
Написание текста – **А.И. Исайкин**
Сбор и обработка материала – **А.С. Панасенко, Ю.М. Шор**
Обзор литературы – **А.И. Исайкин**
Анализ материала – **Н.В. Вахнина**
Редактирование – **О.Ю. Исайкина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.И. Исайкин, Н.В. Вахнина, О.Ю. Исайкина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Aleksei I. Isaikin**
Study concept and design – **Aleksei I. Isaikin**
Text development – **Aleksei I. Isaikin**
Collection and processing of material – **Alina S. Panasenko, Iulia M. Shor**
Literature review – **Aleksei I. Isaikin**
Material analysis – **Natalia V. Vakhnina**
Editing – **Olesya Yu. Isaykina**
Approval of the final version of the article – **Aleksei I. Isaikin, Natalia V. Vakhnina, Olesya Yu. Isaykina**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Исайкин Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, врач-невролог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; alexisa68@mail.ru
Вахнина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; nvakhnina71@mail.ru
Шор Юлия Марковна, врач-невролог 3-го неврологического отделения Клиники нервных болезней А.Я. Кожевникова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; julenoksh76@mail.ru
Панасенко Алина Сергеевна, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; panasenko.lina@gmail.com
Исайкина Олеся Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; olesyaisa25@mail.ru

Information about the authors:

Aleksei I. Isaikin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Neurologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; alexisa68@mail.ru
Natalia V. Vakhnina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; nvakhnina71@mail.ru
Iulia M. Shor, Neurologist, Neurology Department 2, A.Ya. Kozhevnikov Clinic for Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; julenoksh76@mail.ru
Alina S. Panasenko, Clinical Resident of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; panasenko.lina@gmail.com
Olesya Yu. Isaykina, Cand. Sci. (Med.), Lead Research Associate, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; olesyaisa25@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-503

Обзорная статья / Review article

Краниоцервикалгии

М.Ю. Максимова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-7682-6672, ncnmaximova@mail.ru
Е.Т. Суанова[2], https://orcid.org/0000-0002-1405-5235, ekaterina.souanova@gmail.com
[1] Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
[2] Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме
Краниоцервикалгии – это собирательный клинический термин, объединяющий болевые синдромы, локализующиеся в затылочной и шейной области, которые могут распространяться на лобную, височную и орофациальную области. Клинически наиболее актуальными видами краниоцервикалгий являются цервикогенная головная боль (ЦГБ), боль в шее при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и краниоцервикалгия при диссекции позвоночных артерий. Диагностика краниоцервикалгий должна проводиться на основе диагностических критериев Международной классификации головной боли 3-го пересмотра 2018 г. с анализом особенностей клинических проявлений боли у конкретного пациента. Характеристика ЦГБ определена в самом названии. Наиболее значима дисфункция трех верхних шейных сегментов. Патологические изменения анатомических образований позвоночного столба (межпозвоночные суставы, фиброзное кольцо, связки, периост), мышц и сухожилий, иннервируемых верхними шейными сегментами, могут быть источником ЦГБ. Полагают, что более важным для развития ЦГБ является конвергенция верхних шейных чувствительных нервов (С1-С3) и волокон тройничного нерва в области спинномозгового ядра тройничного нерва на верхнем шейном уровне. Клинически выявляется монотонная тупая, ноющая, как правило, односторонняя боль, которая провоцируется длительным вынужденным положением головы (неудобная поза) и движениями в шейном отделе позвоночника (повороты, наклоны головы). Отмечается ограничение движений в шее в одном или нескольких направлениях. В целом диагноз преимущественно строится на клинических данных, но может быть подтвержден диагностической блокадой шейных структур, после которой у пациентов наблюдается частичное или полное исчезновение боли. Приводится клиническое наблюдение с характерным формированием ЦГБ. Пациенту были рекомендованы ежедневные 15–30-минутные сеансы лечебной физкультуры с комплексом физических упражнений, ежечасные непродолжительные самостоятельные упражнения на активизацию мышц шейного отдела позвоночника и его стабилизацию, повышение физической активности. Назначено симптоматическое лечение нестероидным противовоспалительным средством – препаратом Нурофен Экспресс Форте, содержащим 400 мг ибупрофена в капсуле с жидким содержимым, два раза в день в течение 2 нед. При повторном обследовании через 15 дней в покое боль пациента не беспокоила, максимальная интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале уменьшилась с 5 до 1 балла при движениях, общее самочувствие пациента и переносимость длительного позного напряжения существенно улучшились. Для дальнейшего закрепления успеха лечения была рекомендована программа тренировок для стабилизации позвоночника и улучшения выносливости. При наблюдении за пациентом в течение 3 мес. был отмечен стойкий терапевтический эффект. Учитывая высокую антиноцицептивную эффективность ибупрофена, применение Нурофен Экспресс Форте необходимо рекомендовать в комплексном лечении пациентов с ЦГБ.

Ключевые слова: цервикогенная головная боль, цервикалгия, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, диссекция позвоночных артерий, ибупрофен, Нурофен Экспресс Форте

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН №122041300193-8.

Для цитирования: Максимова МЮ, Суанова ЕТ. Краниоцервикалгии. *Медицинский совет*. 2024;18(22):64–70. https://doi.org/10.21518/ms2024-503

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Craniocevricalgia

Marina Yu. Maximova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-7682-6672, ncnmaximova@mail.ru
Ekaterina T. Suanova[2], https://orcid.org/0000-0002-1405-5235, ekaterina.souanova@gmail.com
[1] Scientific Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia
[2] Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract
Craniocervicalgia is a collective clinical term that unites pain syndromes localized in the occipital and cervical area, which can spread to the frontal, temporal and orofacial areas. Clinically, the most common types of craniocervicalgia are cervicogenic headache (CH), neck pain caused the temporomandibular joint dysfunction and craniocervicalgia caused of the vertebral arteries dissection. Diagnosis of craniocervicalgia should be based on the diagnostic criteria of the International Classification of Headache Disorders, 3rd revision (2018) with an analysis of the individual pain features. The characteristic of the CH is defined in the name itself. The most significant point is dysfunction of the three upper cervical segments. Pathological changes in the anatomical structures of the spinal column (facet joints, annulus fibrosus, ligaments, periosteum), muscles and tendons innervated by the upper cervical segments may be the source of CH. The convergence of the upper cervical sensory nerves (C1-C3) and trigeminal nerve fibers in spinal trigeminal nucleus at the upper cervical segments is believed to be more important

Реклама © Максимова МЮ, Суанова ЕТ, 2024

for the development of CH. Usually, it`s a dull, aching, unilateral pain, which is provoked by a prolonged forced head position (uncomfortable posture) and movements in the cervical spine (turns, tilts of the head). Cervical movement restrictions in one or more directions is noted. In general, the diagnosis is mainly based on clinical examination, but can be confirmed by a diagnostic blockade of the cervical facet joints, after which patients can get partial or complete pain relief. We present a clinical case with a typical progress of CH. The patient was recommended daily 15–30 minute exercise therapy, hourly a few exercises for activation and stabilization of the cervical spine muscles, and increase general physical activity. Symptomatic treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug was prescribed – Nurofen Express Forte, containing 400 mg of ibuprofen in a capsule with liquid contents, twice a day for 2 weeks. During a follow-up examination after 15 days, the patient reported a pain relief at rest, the maximum pain intensity according to the visual analog scale decreased from 5 to 1 mm during movement. The patient's general well-being and tolerance to prolonged postural tension significantly improved. Further recommendations included a training program for spine stabilization the and muscles endurance. After 3 months of patient observation, a therapeutic stability was noted. Considering the high antinociceptive efficacy of Ibuprofen, use of Nurofen Express Forte should be recommended in the complex treatment of patients with CH.

Keywords: cervicogenic headache, cervical pain, dysfunction of the temporomandibular joint, dissection of the vertebral arteries, ibuprofen, Nurofen Express Forte

Acknowledgment. The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology No 122041300193-8.

For citation: Maksimova MYu, Souanova ET. Craniocevricalgia. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):64–70. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-503.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, распространенность краниоцервикалгий составляет 4,1%, а неспецифическая боль в шее возникает в течение жизни в 48,5% (диапазон 14,2–71,0%) случаев [1].

В глобальном масштабе в 2020 г. боль в шее испытывали 203 млн человек. Стандартизированный по возрасту показатель распространенности боли в шее составил 2 450 случаев на 100 000 населения. При этом пик распространенности приходился на возраст от 45 до 74 лет. Согласно прогнозам, к 2050 г. число случаев боли в шее составит 269 млн [2].

Боль в шее часто связана с повышенным напряжением мышц и приводит к изменениям осанки [3]. С точки зрения биомеханики движений сохранение неправильного положения головы в течение длительного времени приводит к дисфункции шейных и жевательных мышц, тесно связанных между собой через соматосенсорную систему [4].

Кранио-цервико-мандибулярный комплекс, включающий первые три шейные позвонка, череп, нижнюю челюсть и подъязычную кость с мышцами, связками, фасциями, представляет собой часть аксиальной (постуральной) системы. Состояние кранио-цервико-мандибулярного комплекса оказывает влияние на объем движений, положение и сенсомоторные функции головы и нижней челюсти. Повышенная нагрузка на ноцицептивные структуры верхнего шейного отдела позвоночника приводит к образованию триггерных точек, в которых возникает локальная и отраженная боль. При этом возможен различный характер формирования клинических синдромов: параллельное или ступенчатое развитие с переплетением патологических и саногенных реакций организма [5].

В силу широкой распространенности и постоянства болевого синдрома, существенно нарушающего двигательную активность и качество жизни, краниоцервикалгии представляют значимую медико-социальную проблему.

Избыточный вес, статические рабочие позы, малоподвижный образ жизни, низкая физическая активность, курение и старение, а также системное воспаление являются факторами риска развития краниоцервикалгий [6].

К основным видам краниоцервикалгий относятся цервикогенная головная боль, боль в шее при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и краниоцервикалгия при диссекции позвоночных артерий.

ЦЕРВИКОГЕННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Цервикогенная головная боль (ЦГБ) – это латерализованная боль в шейном отделе позвоночника. ЦКБ считается отраженной болью, возникающей из-за раздражения структур, иннервируемых в первую очередь верхними шейными нервами (спинномозговые нервы С1, С2 и С3) [7–9]. Распространенность ЦГБ среди населения в целом составляет 0,4–2,5% и среди всех случаев хронической головной боли – 15–20% [10, 11].

ЦГБ наиболее часто начинается в возрасте 40–60 лет и, как правило, провоцируется длительным вынужденным положением головы и движениями в шейном отделе позвоночника [7, 8, 11, 12].

Диагностические критерии ЦГБ были предложены в 1990 г. [13] и обновлены в 1998 г. Международной исследовательской группой по изучению ЦГБ [14]. В Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018 г.) ЦГБ представлена в главе 11 [15].

Диагностические критерии цервикогенной головной боли

A. Любая головная боль, отвечающая критерию C.

B. Клинические и/или подтвержденные методами визуализации признаки повреждения шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которые могут вызвать боль.

C. Не менее 2 из следующих доказательств причинно-следственной связи:

1) головная боль связана по времени с поражением шейного отдела позвоночника;

2) головная боль уменьшается или регрессирует параллельно с разрешением проблем в шейном отделе позвоночника;

3) ограничение движений в шее и значительное усиление головной боль при провокационных маневрах;

4) головная боль исчезает после диагностической блокады шейных структур.

D. Головная боль не соответствует другому диагнозу из МКГБ-3.

К структурам шеи, имеющим болевую иннервацию, относятся межпозвоночные суставы, фиброзное кольцо, связки, периост, паравертебральные мышцы и сухожилия. Боль в шее может быть обусловлена гиперчувствительностью ноцицепторов при хронических дегенеративных изменениях в шейном опорно-двигательном аппарате [7, 8]. Основываясь на этой концепции, в качестве вспомогательного теста для доказательства происхождения ЦГБ рекомендуют диагностические блокады шейных нервов или межпозвоночных суставов [16].

Ряд авторов считают возможным диагностировать ЦГБ без использования инвазивных вмешательств. G. Jull et al. в 2007 г. в качестве клинических критериев ЦГБ предлагают паттерн из трех признаков: 1) уменьшение объема движений при разгибании шеи, 2) болезненная дисфункция верхних шейных суставов при мануальном обследовании, 3) нарушение функции шейных мышц при использовании теста краниоцервикального сгибания [17]. Тест на сгибание и вращение шейного отдела позвоночника считается надежным в диагностике ЦГБ [18].

Полагают, что более важным для развития ЦГБ является конвергенция верхних шейных чувствительных нервов (С1-С3) и волокон тройничного нерва в области спинномозгового ядра тройничного нерва на верхнем шейном уровне [19].

K. Shimohata et al. в 2017 г. обнаружили, что при патологических процессах в средне-нижней части шейного отдела позвоночника также может возникать ЦГБ. Эти данные позволили предположить возможную связь между активацией спинноталамического тракта и спинномозгового пути тройничного нерва. Помимо того, возникающее ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника может быть причиной чрезмерной стимуляции спинномозгового ядра тройничного нерва с развитием хронической ЦГБ [20].

T. Greenbaum et al. в 2021 г. выявили связь между дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и ЦГБ [21].

I. Moustafa et al. в 2021 г. показали, что увеличение деформации грудного и поясничного отдела позвоночника приводит к повышенному риску развития ЦГБ [22].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) признана наиболее чувствительным методом для выявления дегенерации межпозвонковых дисков, утолщения задней продольной связки, компрессии твердой мозговой оболочки и нервных корешков, стеноза позвоночного канала и спондилоартропатии. Однако визуализационные данные не являются патогномоничными для ЦГБ [7, 8, 10].

На сегодняшний день наиболее убедительным методом, подтверждающим ЦГБ, является диагностическая блокада шейных структур с применением местных анестетиков и кортикостероидов под рентгенологическим контролем. Если после блокады отмечается регресс болевого синдрома, то это подтверждает цервикогенный источник боли [10].

Следует учитывать, что проведение блокад на затылочном и атлантоаксиальном (C_I-C_{II}) уровнях сопряжено с потенциальным риском повреждения позвоночной артерии и ганглиев сенсорных ветвей второго и третьего шейных корешков. Некоторые исследователи предложили использовать специальный протокол для снижения таких рисков [10]. J. Govind et al. в 2021 г. отметили, что у пациентов с ЦГБ, у которых головная боль является доминирующей жалобой, диагностические блокады имели 75% эффективность в установлении источника ноцицепции. Наиболее распространенным источником боли оказались позвоночно-двигательные сегменты C_{II}-C_{III} (62%), C_I-C_{II} (7%) и C_{III}-C_{IV} (6%). Авторы показали, что C_{II}-C_{III} является наиболее распространенным источником ноцицепции, а также более безопасным для выполнения диагностических блокад [23].

O. Abaspour et al. в 2021 г. оценили эхогенность длинной мышцы шеи, большой задней прямой мышцы головы и верхней косой мышцы головы в клинически диагностированных случаях ЦГБ. Обнаружены изменение эхогенности и жировая инфильтрация длинной мышцы шеи. Сделан вывод о том, что в диагностике ЦГБ наибольшее значение имеет выявление дисфункции передних мышц шеи [24].

L. Wang et al. в 2020 г. для уточнения локализации областей ноцицепции при ЦГБ исследовали параметры фракционной анизотропии и коэффициента диффузии в больших затылочных нервах и ганглиях сенсорных ветвей второго и третьего шейных корешков. Авторы показали, что снижение показателя фракционной анизотропии до 0,205 в области ганглия сенсорной ветви второго шейного корешка на симптомной стороне является показателем значительно выраженной головной боли с чувствительностью 0,743 и специфичностью 0,999 ($p < 0,001$) [25].

P. Cho et al. в 2020 г. ретроспективно оценили роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в выявлении ноцицептивного источника и обеспечении эффективного обезболивания при ЦГБ. У пациентов с дегенеративными изменениями в шейном отделе позвоночника, выявленными с помощью ОФЭКТ (+), достигнут значительный эффект от проведения лечебных блокад. Показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и индекса инвалидизации улучшились на 88 и 75% соответственно [26].

При лечении острой ЦГБ рекомендуются эффективное обезболивание, информирование пациента о причинах боли и двигательной активности, а при хронической ЦГБ требуется мультидисциплинарный подход, который включает в себя [7, 8]:

1) адекватное медикаментозное купирование боли,

2) лечебные упражнения, мягкие техники мануальной терапии и кинезиотейпирование, постизометрическую релаксацию заинтересованных мышечных групп, биологическую обратную связь, когнитивно-поведенческую терапию,

3) при отсутствии эффекта от консервативной терапии — чрескожные интервенционные процедуры, включая блокады миофасциальных триггерных точек и импульсную радиочастотную абляцию.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют препараты первого выбора из всех лекарственных средств при ЦГБ [8]. Основанием для широкого использования НПВС при мышечно-скелетной боли является наличие анальгетического и противовоспалительного действия ибупрофена. Для облегчения ЦГБ чаще всего применяется Нурофен, обладающий способностью неизбирательно блокировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2, вследствие чего тормозит синтез простагландинов, что определяет благоприятное сочетание высокой эффективности и хорошей переносимости препарата. Эффективность Нурофен при боли подтверждена клиническими исследованиями и большим опытом применения его в реальной практике. Нурофен назначается при ЦГБ внутрь по 400 мг 2 раза в день[1].

После приема Нурофен Экспресс Форте натощак ибупрофен обнаруживается в плазме крови через 15 мин, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–40 мин, что в два раза быстрее, чем после приема эквивалентной дозы препарата Нурофен в лекарственной форме таблетки[2].

Приводим наблюдение с характерным формированием ЦГБ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К. 34 лет, водитель. Обратился в НЦН по поводу ноющей мышечной боли в области задней поверхности шеи, возникающей после сна и усиливающейся при длительном фиксированном положении головы во время работы (пребывание за рулем). Ежедневная боль беспокоит его в течение последних 4 мес.

В течение 10 лет занимался в секции плавания, был практически здоров. С 33 лет стал периодически просыпаться от тупой давящей боли в шее и затылке. Боль, как правило, была умеренной интенсивности, носила глубинный характер, усиливалась после длительного позного перенапряжения, облегчалась после отдыха и физической нагрузки (например, плавание, катание на коньках). В целом медицинский анамнез пациента без особенностей, наличие перенесенных травм опорно-двигательного аппарата отрицает, оперативные вмешательства ему не выполнялись.

На момент осмотра интенсивность боли в шее при оценке по ВАШ составила 5 баллов. Отмечается отсутствие шейного лордоза. Наклоны головы и ротация вправо в шейном отделе позвоночника ограничены. Сгибание в шейном отделе позвоночника несколько облегчает боль. Очаговой неврологической симптоматики не обнаружено. При лабораторном исследовании крови были исключены специфические причины ЦГБ. Электрокардиография – без признаков очаговой патологии. По данным рентгенографии шейного отдела позвоночника выявлено снижение высоты межпозвонковых промежутков CII-CIII, CIII-CIV, остеофиты у заднего края тела C_{III} позвонка. При МРТ выявлена передняя срединная протрузия на уровне C_{III}-C_{IV} величиной 2 мм.

С пациентом проведена образовательная беседа, рекомендованы ежедневные 15–30-минутные сеансы лечебных упражнений, ежечасные непродолжительные самостоятельные упражнения на активизацию мышц шейного отдела позвоночника и его стабилизацию, повышение физической активности. Пациенту разъяснена особая важность выполнения упражнений с заданной частотой, соблюдения рекомендаций, касающихся повседневной активности и поведения. Назначено симптоматическое лечение НПВС – препаратом Нурофен Экспресс Форте, содержащим 400 мг ибупрофена в капсуле с жидким содержимым, два раза в день в течение 2 нед.

При повторном обследовании через 15 дней боль пациента не беспокоила, максимальная интенсивность боли по ВАШ за последние 24 ч составила 1 балл, общее самочувствие пациента и переносимость длительного позного напряжения существенно улучшились. Ротация шейного отдела позвоночника влево и вправо, латерофлексия влево и вправо были свободными, как и выпрямление шеи. Эти движения не вызывали ни боли, ни нарушений чувствительности. Разгибание и сгибание шеи также стали свободными, болезненных симптомов не вызывали. Препарат Нурофен Экспресс Форте был отменен. Пациент был удовлетворен течением выздоровления. Для дальнейшей стабилизации успеха лечения была рекомендована программа тренировок для стабилизации позвоночника и улучшения выносливости. При наблюдении за пациентом в течение 3 мес. был отмечен стойкий терапевтический эффект. Пациент оценивает эффективность лечения максимально высоко (10 из возможных 10 баллов).

Детальное изучение истории болезни пациента, его образа жизни, выявление конкретных факторов, способствующих возникновению и хронизации боли, явились основополагающими факторами успешного ведения пациента. На основании клинической картины (характер, распространенность, устойчивая локализация боли, провокация длительной вынужденной позой), нейроортопедического статуса (ограничения движений в верхнем шейном отделе позвоночника), данных рентгенографии и МРТ диагностирована ЦГБ. В представленном клиническом случае в развитии ЦГБ ведущую роль играет длительная статическая нагрузка (неправильный двигательный стереотип, неудобная поза). На фоне приема симптоматической терапии НПВС ибупрофен 400 мг в капсуле с жидким содержимым (Нурофен Экспресс Форте) и лечебной гимнастики в течение 2 нед. ЦГБ регрессировала. Постепенное повышение физической активности в течение дня, программа тренировок для стабилизации позвоночника и улучшения выносливости способствовали закреплению достигнутого положительного результата.

В соответствии с современными рекомендациями ведущих мировых экспертов для лечения ЦГБ при

[1] Инструкция по медицинскому применению НУРОФЕН® таблетки, покрытые оболочкой. Рег. номер П №013012/01. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/drugs/nurofen-2663.
[2] Инструкция по применению Нурофен® Экспресс Форте, капсулы 400 мг, РУ ЛСР-005587/10. Фарм. группа: НПВП. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/drugs/nurofeneksprss-forte-62822.

отсутствии эффекта от консервативной терапии могут использоваться также интервенционные методы лечения, которые включают проведение блокад большого, малого и третьего затылочного нервов и реже – шейно-грудного узла [7].

Исследование J. Paquin показало эффективность техники мобилизации у пациентов с ЦГБ [27].

Имеются данные об эффективности импульсной радиочастотной невротомии большого и малого затылочного нервов, корешков С2-С4 и атлантоаксиального сустава. Тем не менее этот метод связан с потенциальным риском осложнений из-за близости анатомических структур, таких как нервные корешки и позвоночная артерия [28].

Импульсная радиочастотная невротомия медиальных ветвей средних шейных нервов, по мнению M. Park, позволяет избежать риска повреждений как ганглиев сенсорных ветвей второго и третьего шейных корешков, так и позвоночной артерии [29].

Показанием к хирургическому лечению при ЦГБ является компрессионная миелопатия и/или радикулопатия. S. Yabuki et al. обнаружили ЦГБ в 31% случаев шейной миелопатии. У 43% пациентов боль исчезла после декомпрессионной операции, что позволяет предположить нейропатический механизм развития боли [30].

В исследовании K. Shimohata у 12 пациентов с ЦГБ, обусловленной множественным поражением позвоночно-двигательных сегментов на шейном уровне, отмечено облегчение боли после декомпрессивной ламинопластики и устранения сдавления твердой мозговой оболочки [20].

БОЛЬ В ШЕЕ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Заболевания, связанные с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС), – это группа орофациальных болевых состояний, распространенность которых составляет от 5 до 12%. Термин «дисфункция ВНЧС» используется для обозначения ряда болезненных расстройств с локализацией в жевательных мышцах (миофасциальный орофациальный болевой синдром), височно-нижнечелюстном суставе (артралгия) или окружающих структурах. Несмотря на широкий спектр методов лечения ВНЧС, боль длительно сохраняется у трети пациентов [31–33].

Согласно проведенным исследованиям, пациенты с хронической болью в ВНЧС часто сообщают о боли в шее и, напротив, боль в шее увеличивала риск развития дисфункции ВНЧС [21, 34]. Голова, шея, челюсти и жевательные мышцы имеют общую нервную иннервацию и тесно связаны между собой анатомически [35]. Открытие рта сопровождается разгибанием в атланто-затылочном суставе, тогда как закрытие рта – сгибанием [36].

В исследовании U. Kotiranta 2019 г. было показано, что среди пациентов с дисфункцией ВНЧС и высокой степенью инвалидизации выявлено большое количество сопутствующих заболеваний (головная боль, боль в спине, шее, животе) по сравнению с группой пациентов без инвалидизации [37].

У пациентов с высокой степенью инвалидизации отмечалась острая боль в ВНЧС. При хронизации боли включаются как периферические, так и центральные механизмы сенсибилизации. Центральная боль характеризуется как диффузная и связана с коморбидными болевыми состояниями [38].

Другим предполагаемым механизмом, как и в случае возникновения ЦГБ, является конвергенция волокон тройничного нерва и верхних шейных чувствительных нервов в области спинномозгового ядра тройничного нерва. Этот механизм может быть активирован по мере того, как болевая дисфункция ВНЧС приобретает хронический характер течения [32, 33].

В исследовании M. Ferrillo установлено, что более высокий уровень боли в ВНЧС и шее отмечен у пациентов с мигренью, а более интенсивная боль в шее чаще наблюдалась при головной боли напряжения [39].

КРАНИОЦЕРВИКАЛГИЯ ПРИ ДИССЕКЦИИ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Диссекция (спонтанное расслоение) стенки позвоночных артерий (ПА) является частой причиной инсульта у пациентов моложе 50 лет. Наиболее частыми клиническими проявлениями диссекции ПА являются головная боль и боль в шее (65–95%), транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт (>50%) и синдром Горнера (25%). Основной причиной развития диссекции является генетически обусловленная дисплазия сосудистой стенки [40].

Более половины случаев диссекции ПА являются спонтанными. Основными провоцирующими факторами развития диссекции являются манипуляции в области шеи, поднятие тяжестей, спортивные и хлыстовые травмы. Помимо этого, диссекция ПА может развиться во время родов, при кашле, чихании, во время рвоты, занятий йогой или выполнении энергичных физических упражнений. Из всех травматических причин развития диссекции ПА половина приходится на дорожно-транспортные происшествия, менее часто – на нападения, падения и повешение. Некоторые факторы являются предрасполагающими и увеличивают риск развития диссекции. К ним относятся заболевания соединительной ткани, инфекционные процессы, артериальная гипертония, анатомические варианты строения (удлинение шиловидного отростка височной кости) [41].

В работе P.L. Silbert в когорте из 161 пациента краниоцервикалгия была первым клиническим проявлением у 33% пациентов с диссекцией ПА [42].

В другом исследовании пациенты с диссекцией позвоночной артерии и ишемическим инсультом в большинстве случаев жаловались на боль в шее [43].

Внезапное возникновение сильной боли в затылочной области или шее, особенно когда она сочетается с неврологическими нарушениями, должно вызвать подозрение на диссекцию ПА [44]. В настоящее время существует возможность визуализации интрамуральной гематомы с помощью МРТ шеи в специальном режиме (с подавлением сигнала от жировой ткани, режим fat-sat), что делает диагноз диссекции несомненным [41]. Специальных исследований по изучению лечения краниоцервикалгии при диссекции ПА ранее не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анатомические, функциональные, биомеханические связи между краниоцервикальной и цервикомандибулярной областями обусловлены интегративной соматосенсорной системой. Следовательно, эффективная программа диагностики и лечения краниоцервикалгий может быть спланирована и реализована в рамках этого системного подхода.

Поступила / Received 25.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2024
Принята в печать / Accepted 01.11.2024

Список литературы / References

1. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J.* 2006;15(6):834–848. https://doi.org/10.1007/s00586-004-0864-4.
2. GBD 2021 Neck Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of neck pain, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(3):e142–e155. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00321-1.
3. Mahmoud NF, Hassan KA, Abdelmajeed SF, Moustafa IM, Silva AG. The relationship between forward head posture and neck pain: a systematic review and meta-analysis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2019;12:562–577. https://doi.org/10.1007/s12178-019-09594-y.
4. Miçooğulları M, Yüksel İ, Angın S. Effect of pain on cranio-cervico-mandibular function and postural stability in people with temporomandibular joint disorders. *Korean J Pain.* 2024;37(2):164–177. https://doi.org/10.3344/kjp.23301.
5. Šedý J, Rocabado M, Olate LE, Vlna M, Žižka R. Neural Basis of Etiopathogenesis and Treatment of Cervicogenic Orofacial Pain. *Medicina.* 2022;58(10):1324. https://doi.org/10.3390/medicina58101324.
6. Dzakpasu FQS, Carver A, Brakenridge CJ, Cicuttini F, Urquhart DM, Owen N, Dunstan DW. Musculoskeletal pain and sedentary behaviour in occupational and non-occupational settings: a systematic review with meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2021;18(1):159. https://doi.org/10.1186/s12966-021-01191-y.
7. Яхно НН. *Боль.* М.: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с.
8. 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.
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.
9. Fredriksen TA, Antonaci F, Sjaastad O. Cervicogenic headache: too important to be left un-diagnosed. *J Headache Pain.* 2015;16:6. https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-6.
10. Verma S, Tripathi M, Chandra PS. Cervicogenic Headache: Current Perspectives. *Neurol India.* 2021;69(Suppl.):S194-S198. https://doi.org/10.4103/0028-3886.315992.
11. Jull G. Cervicogenic headache. *Musculoskelet Sci Pract.* 2023;66:102787. https://doi.org/10.1016/j.msksp.2023.102787.
12. Silverberg ND, Martin P, Panenka WJ. Headache Trigger Sensitivity and Avoidance after Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(10):1544–1550. https://doi.org/10.1089/neu.2018.6025.
13. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache.* 1990;30(11):725–726. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1990.hed3011725.x.
14. Sjaastad O, Salvesen R, Jansen J, Fredriksen TA. Cervicogenic headache a critical view on pathogenesis. *Funct Neurol.* 1998;13(1):71–74. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9584876.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202.
16. Sjaastad O, Saunte C, Hovdahl H, Breivik H, Grønbaek E. "Cervicogenic" headache. An hypothesis. *Cephalalgia.* 1983;3(4):249–256. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1983.0304249.x.
17. Jull G, Amiri M, Bullock-Saxton J, Darnell R, Lander C. Cervical musculoskeletal impairment in frequent intermittent headache. Part 1: Subjects with single headaches. *Cephalalgia.* 2007;27(7):793–802. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01345.x.
18. Ogince M, Hall T, Robinson K, Blackmore AM. The diagnostic validity of the cervical flexion-rotation test in C1/2-related cervicogenic headache. *Man Ther.* 2007;12(3):256–262. https://doi.org/10.1016/j.math.2006.06.016.
19. Bogduk N. Headaches and the cervical spine. *Cephalalgia.* 1984;4(1):7–8. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1984.0401006.x.
20. Shimohata K, Hasegawa K, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. The Clinical Features, Risk Factors, and Surgical Treatment of Cervicogenic Headache in Patients With Cervical Spine Disorders Requiring Surgery. *Headache.* 2017;57(7):1109–1117. https://doi.org/10.1111/head.13123.
21. Greenbaum T, Dvir Z, Emodi-Perlman A, Reiter S, Rubin P, Winocur E. The association between specific temporomandibular disorders and cervicogenic headache. *Musculoskelet Sci Pract.* 2021;52:102321. https://doi.org/10.1016/j.msksp.2021.102321.
22. Moustafa IM, Shousha TM, Harrison DE. An investigation of 3D spinal alignment in cervicogenic headache. *Musculoskelet Sci Pract.* 2021;51:102284. https://doi.org/10.1016/j.msksp.2020.102284.
23. Govind J, Bogduk N. Sources of Cervicogenic Headache Among the Upper Cervical Synovial Joints. *Pain Med.* 2022;23(6):1059–1065. https://doi.org/10.1093/pm/pnaa469.
24. Abaspour O, Akbari M. Relationship between echogenicity of deep cervical muscles and pain laterality in subjects suffering from cervicogenic headache. *Cranio.* 2023;41(5):446–453. https://doi.org/10.1080/08869634.2020.1866922.
25. Wang L, Shen J, Das S, Yang H. Diffusion tensor imaging of the C1-C3 dorsal root ganglia and greater occipital nerve for cervicogenic headache. *Korean J Pain.* 2020;33(3):275–283. https://doi.org/10.3344/kjp.2020.33.3.275.
26. Cho PG, Kim TW, Ji GY, Park SH, Yun MJ, Shin DA. Diagnostic Value of Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography Scans with Tc-99m HDP in Cervicogenic Headache. *J Clin Med.* 2020;9(2):399. https://doi.org/10.3390/jcm9020399.
27. Paquin JP, Tousignant-Laflamme Y, Dumas JP. Effects of SNAG mobilization combined with a self-SNAG home-exercise for the treatment of cervicogenic headache: a pilot study. *J Man Manip Ther.* 2021;29(4):244–254. https://doi.org/10.1080/10669817.2020.1864960.
28. Wu B, Yue L, Sun F, Gao S, Liang B, Tao T. The Feasibility and Efficacy of Ultrasound-Guided C2 Nerve Root Coblation for Cervicogenic Headache. *Pain Med.* 2019;20(6):1219–1226. https://doi.org/10.1093/pm/pny227.
29. Park MS, Choi HJ, Yang JS, Jeon JP, Kang SH, Cho YJ. Clinical Efficacy of Pulsed Radiofrequency Treatment Targeting the Mid-cervical Medial Branches for Intractable Cervicogenic Headache. *Clin J Pain.* 2021;37(3):206–210. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000911.
30. Yabuki S, Takatsuki K, Otani K, Nikaido T, Watanabe K, Kato K et al. Headache in Patients with Cervical Spondylotic Myelopathy. *Pain Res Manag.* 2020;2020:8856088. https://doi.org/10.1155/2020/8856088.
31. Максимова МЮ. Диагностика и лечение неврологических орофациальных болевых синдромов. *Российский журнал боли.* 2023;21(1):5–12. https://doi.org/10.17116/pain2023210115.
Maksimova MYu. Clinical diagnostics and treatment of orofacial pain syndromes. *Russian Journal of Pain.* 2023;21(1):5–12. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/pain2023210115.
32. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res.* 2016;95(10):1084–1092. https://doi.org/10.1177/0022034516653743.
33. Palmer J, Durham J. Temporomandibular disorders. *BJA Educ.* 2021;21(2):44–50. https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.11.001.
34. Botros J, Gornitsky M, Samim F, der Khatchadourian Z, Velly AM. Back and neck pain: A comparison between acute and chronic pain-related Temporomandibular Disorders. *Can J Pain.* 2022;6(1):112–120. https://doi.org/10.1080/24740527.2022.2067032.
35. Speciali JG, Dach F. Temporomandibular dysfunction and headache disorder. *Headache.* 2015;55(Suppl. 1):72–83. https://doi.org/10.1111/head.12515.
36. Eriksson PO, Häggman-Henrikson B, Nordh E, Zafar H. Co-ordinated mandibular and head-neck movements during rhythmic jaw activities in man. *J Dent Res.* 2000;79(6):1378–1384. https://doi.org/10.1177/00220345000790060501.
37. Kotiranta U, Forssell H, Kauppila T. Painful temporomandibular disorders (TMD) and comorbidities in primary care: associations with pain-related disability. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(1):22–27. https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1493219.
38. Harper DE, Schrepf A, Clauw DJ. Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *J Dent Res.* 2016;95(10):1102–1108. https://doi.org/10.1177/0022034516657070.
39. Ferrillo M, Migliario M, Marotta N, Fortunato F, Bindi M, Pezzotti F et al. Temporomandibular disorders and neck pain in primary headache patients: a retrospective machine learning study. *Acta Odontol Scand.* 2023;81(2):151–157. https://doi.org/10.1080/00016357.2022.2105945.

40. Keser Z, Chiang CC, Benson JC, Pezzini A, Lanzino G. Cervical Artery Dissections: Etiopathogenesis and Management. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:685–700. https://doi.org/10.2147/VHRM.S362844.
41. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. *Диссекция артерий головного мозга*. М.: ВАКО; 2013. 206 с.
42. Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology*. 1995;45(8):1517–1522. https://doi.org/10.1212/wnl.45.8.1517.
43. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, Kloss M, Engelter S, Metso T et al.; Cervical Artery Dissection Ischemic Stroke Patients (CADISP) Group. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study. *Neurology*. 2011;77(12):1174–1181. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822f03fc.
44. Diamanti S, Longoni M, Agostoni EC. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci*. 2019;40(Suppl. 1):147–152. https://doi.org/10.1007/s10072-019-03793-8.

***Вклад авторов*:**

Концепция статьи – **М.Ю. Максимова**
Написание текста – **М.Ю. Максимова, Е.Т. Суанова**
Сбор и обработка материала – **Е.Т. Суанова**
Анализ материала – **М.Ю. Максимова, Е.Т. Суанова**
Статистическая обработка – **Е.Т. Суанова**
Редактирование – **М.Ю. Максимова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina Yu. Maximova**
Text development – **Marina Yu. Maximova, Ekaterina T. Suanova**
Collection and processing of material – **Ekaterina T. Suanova**
Material analysis – **Marina Yu. Maximova, Ekaterina T. Suanova**
Statistical processing – **Ekaterina T. Suanova**
Editing – **Marina Yu. Maximova**

Информация об авторах:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; профессор кафедры неврологии Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Scopus Author ID: 7003900736; SPIN-код: 5389-7907; Researcher ID: C-7408-2012; ncnmaximova@mail.ru

Суанова Екатерина Таймуразовна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ekaterina.souanova@gmail.com

Information about the authors:

Marina Yu. Maximova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Neurology Department, Scientific Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Professor of the Department of Neurology at the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Scopus Author ID: 7003900736; Researcher ID: C-7408-2012; ncnmaximova@mail.ru

Ekaterina T. Suanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology at the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ekaterina.souanova@gmail.com

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-525

Оригинальная статья / Original article

Эффективность кинезиотерапии при головной боли напряжения и хронической неспецифической боли в спине: проспективное рандомизированное исследование

А.А. Головачева✉, https://orcid.org/0000-0002-2845-7323, angelika.golovacheva@gmail.com
В.А. Головачева, https://orcid.org/0000-0002-2752-4109, xoxo.veronicka@gmail.com
Т.Г. Фатеева, https://orcid.org/0000-0001-5502-9757, fateeva_tatyana@inbox.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме
Введение. Кинезиотерапия эффективна в комплексном лечении пациентов с головной болью напряжения (ГБН), а также пациентов с хронической неспецифической болью в спине (ХНБС). Однако проведено мало рандомизированных исследований по эффективности кинезиотерапии у пациентов с ГБН в сочетании с ХНБС.
Цель. Оценить эффективность комплексного лечения, включающего кинезиотерапию, у пациентов с ГБН и ХНБС.
Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов (23 мужчины, 77 женщин, средний возраст 38,8 ± 9,3 года). Пациенты были рандомизированы в две группы. Группа 1 получала комплексное лечение (специализированную кинезиотерапию, стандартную лекарственную и нелекарственную терапию), группа 2 – стандартную терапию. У всех пациентов оценивались клинико-психологические параметры исходно, через 3 и 6 мес. лечения.
Результаты. Через 3 мес. лечения клинический эффект (КЭ) по лечению ГБН (снижение частоты головной боли (ГБ) на 50% и более) и ХНБС (снижение интенсивности боли в спине (БС) по числовой рейтинговой шкале, показателя по опроснику Освестри на 30% и более) в группе 1 достигли 88% пациентов, что статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем в группе 2 (44% пациентов). Более чем у трети (36%) пациентов группы 1 через 3 мес. отсутствовали ГБ и БС, в группе 2 таких пациентов не было. Через 6 мес. наблюдения в группе 1 все достигнутые КЭ сохранились, полной ремиссии ГБ и БС достигли 38% пациентов; в группе 2 КЭ сохранился только у 33% пациентов, ни у одного пациента не наблюдался полный регресс ГБ и БС.
Выводы. Комплексное лечение, включающее кинезиотерапию, у пациентов с ГБН в сочетании с ХНБС приводит к быстрому (через 3 мес.) положительному эффекту, который сохраняется в течение длительного времени (6 мес.).

Ключевые слова: кинезиотерапия, лечение, лечебная гимнастика, хроническая неспецифическая боль в спине, боль в нижней части спины, головная боль напряжения, скелетно-мышечная боль

Для цитирования: Головачева АА, Головачева ВА, Фатеева ТГ. Эффективность кинезиотерапии при головной боли напряжения и хронической неспецифической боли в спине: проспективное рандомизированное исследование. *Медицинский совет*. 2024;18(22):72–79. https://doi.org/10.21518/ms2024-525.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of kinesiotherapy for tension-type headache and chronic non-specific back pain: A prospective randomized study

Anzhelika A. Golovacheva✉, https://orcid.org/0000-0002-2845-7323, angelika.golovacheva@gmail.com
Veronika A. Golovacheva, https://orcid.org/0000-0002-2752-4109, xoxo.veronicka@gmail.com
Tatyana G. Fateeva, https://orcid.org/0000-0001-5502-9757, fateeva_tatyana@inbox.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract
Introduction. Kinesiotherapy is effective in the complex treatment of patients with tension-type headache (TTH) and patients with chronic nonspecific back pain (CNBP). However, few randomized studies have been conducted on the effectiveness of kinesiotherapy in patients with TTH and CNBP.
Aim. To evaluate the effectiveness of complex treatment, including kinesiotherapy, in patients with TTH and CNBP.
Materials and methods. The study included 100 patients (23 men, 77 women, mean age 38.8 ± 9.3 years). Patients were randomized into two groups. Group 1 received complex treatment (specialized kinesiotherapy, standard drug and non-drug therapy), group 2 – standard therapy. All patients were assessed for clinical and psychological parameters at baseline and after 3 and 6 months of treatment.

© Головачева АА, Головачева ВА, Фатеева ТГ, 2024

Results. After 3 months of treatment, the clinical effect (CE) in the treatment of TTH (decrease in headache (H) frequency by 50% or more) and CNBP (decrease in back pain (BP) intensity according to the numeric rating scale, the Oswestry questionnaire indicator by 30% or more) in group 1 was achieved by 88% of patients, which is statistically significantly ($p < 0.05$) greater than in group 2 (44% of patients). More than a third (36%) of patients in group 1 did not have H and BP after 3 months, while there were no such patients in group 2. After 6 months of observation, all achieved CEs were maintained in group 1, 38% of patients achieved complete remission of H and BP; in group 2, CE was maintained only in 33% of patients, and no patient showed complete regression of HB and BP.
Conclusion. Complex treatment, including kinesiotherapy, in patients with TTH in combination with CNBP leads to a rapid (after 3 months) positive effect, which lasts for a long time (6 months).

Keywords: kinesiotherapy, treatment, therapeutic gymnastics, chronic nonspecific back pain, low back pain, tension headache, musculoskeletal pain

For citation: Golovacheva AA, Golovacheva VA, Fateeva TG. Effectiveness of kinesiotherapy for tension-type headache and chronic non-specific back pain: A prospective randomized study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):72–79. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-525.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в спине (НБС) – одно из самых распространенных заболеваний в неврологической практике, которое значимо снижает трудоспособность пациентов. На долю НБС приходится 90–95% всех болей в спине (БС). У 10% пациентов с острой НБС происходит хронизация [1]. По данным эпидемиологических исследований, НБС встречается в 82% случаев при хронической головной боли напряжения (ГБН) и в 80% – при эпизодической ГБН [2]. Риск повторов БС в 2,7 раза выше среди людей с эпизодической ГБН и в 18,3 раза – среди людей с хронической ГБН, чем среди людей без ГБН [3]. Факторы, поддерживающие хронизацию данных болевых синдромов, – катастрофизация боли, кинезиофобия, гиподинамия, нарушения осанки и поз, повышенная тревожность, депрессивные расстройства [1].

Лечение хронической НБС (ХНБС) и ГБН должно быть комплексным и включать не только фармакотерапию, но и нелекарственные методы [1]. Кинезиотерапия – нелекарственный метод лечения, включающий обучение пациента лечебной гимнастике, оптимальной двигательной активности в течение дня, правильным статическим позам при выполнении различной повседневной деятельности. Проведено большое количество клинических исследований, опубликовано большое количество систематических обзоров и метаанализов, демонстрирующих эффективность кинезиотерапии при ХНБС. Кинезиотерапия внесена в российские и зарубежные рекомендации по лечению ХНБС как метод с высокой доказанной эффективностью [1, 4–6]. О кинезиотерапии при ГБН опубликовано меньшее количество клинических рандомизированных исследований, но имеющиеся данные говорят об ее эффективности в лечении и профилактике ГБН [7–10]. В соответствии с российскими и зарубежными руководствами по ГБН, кинезиотерапия рекомендуется для лечения частой и ХГБН, профилактики ГБН различной частоты [11, 12]. Важно обратить внимание на тот факт, что на сегодняшний день существуют различные виды лечебной гимнастики, обсуждается и сравнивается их эффективность при НБС и ГБН. До сих пор остаются дискутабельными вопросы о наиболее эффективных методах лечебной гимнастики при ХНБС, ГБН [5, 6, 8, 9]. Авторы клинических исследований демонстрируют, что наиболее эффективна комбинация различных видов лечебной гимнастики при ХНБС, ГБН [13–15]. Отсутствуют данные об эффективности кинезиотерапии у пациентов с ХНБС и сочетанной ГБН, не разработаны комплексные подходы, включающие кинезиотерапию, для ведения таких пациентов. Перспективно применение специализированной кинезиотерапии, включающей наиболее эффективные виды лечебной гимнастики с учетом их сочетаемости, в лечении пациентов с ГБН и ХНБС.

Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения, включающего кинезиотерапию, у пациентов с ГБН и ХНБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. В исследование включались пациенты, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения.

Критерии включения: 1) возраст от 18 до 65 лет; 2) наличие информированного согласия об участии в исследовании; 3) наличие ХНБС в сочетании с эпизодической или хронической ГБН; 5) амбулаторное лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) Сеченовского Университета

Критерии невключения: 1) возраст младше 18 лет, старше 65 лет; 2) беременность, кормление грудью; 3) специфические причины БС; 4) вторичные формы головной боли (ГБ, кроме лекарственно индуцированной ГБ – ЛИГБ); 5) медицинские противопоказания к кинезиотерапии и/или кинезиотейпированию; 6) пациент не может регулярно, по графику приезжать в КНБ для проведения лечения и наблюдения в рамках проводимого исследования; 7) перенесенные операции на позвоночнике, спинном мозге или головном мозге в анамнезе; 8) наличие соматического, другого неврологического или эндокринного заболевания

в стадии декомпенсации или обострения или превосходящие по своей выраженности НБС и ГБН; 9) тяжелые инфекционные, онкологические и психические заболевания.

Диагноз «ХНБС» устанавливался в соответствии с диагностическими критериями клинических рекомендаций российских экспертов [1]. Диагноз «ГБН» ставился на основании диагностических критериев Международной классификации головной боли третьего пересмотра (МКГБ-3) [16].

До начала лечения со всеми пациентами проводилась клиническая беседа и тестирование. В ходе беседы оценивались социально-демографические и клинико-психологические характеристики пациентов. Тестирование проводилось с помощью специальных методик. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [17]. Эмоциональное состояние оценивалось с помощью шкалы тревоги Бека (ШТБ) [18] и шкалы депрессии Бека (ШДБ) [19]. Оценка уровня катастрофизации боли проводилась с помощью шкалы катастрофизации боли (ШКБ) [20]. Кинезиофобия оценивалась с помощью шкалы кинезиофобии Г. Тампа (ШКТ) [21]. Для оценки влияния БС на повседневную активность использовался опросник Освестри (ОО) [22], а для определения влияния ГБ на повседневную активность – индекс влияния ГБ (ИВГБ) [23]. Всем пациентам предлагалось вести дневник ГБ и БС в течение всего периода исследования (6 мес.). В дневнике пациенты должны были ежедневно фиксировать наличие боли, ее интенсивность, продолжительность и возможные триггеры, а также указывать кратность и число принимаемых обезболивающих препаратов (ОП).

Нейроортопедический осмотр проводился врачом-неврологом на выявление напряжения и болезненности перикраниальных мышц, поверхностных и глубоких мышц спины, дисфункции крестцово-подвздошных сочленений и фасеточных суставов. При пальпации перикраниальных мышц проводилось определение их болезненности с помощью общей оценки болезненности (ООБ) [16, 24, 25].

Методом случайных чисел все пациенты были рандомизированы в две группы. Группа 1 получала комплексное лечение, включающее специализированную кинезиотерапию и стандартную лекарственную и нелекарственную (стандартное информирование о заболевании) терапию, группа 2 – только стандартную терапию.

Специализированная кинезиотерапия проводилась в форме 10 индивидуальных занятий со специалистом по 45 мин, с частотой 1 раз в неделю. Между встречами со специалистом пациентам настоятельно рекомендовалось выполнять упражнения самостоятельно, ежедневно, по 15 мин 3 раза в день и соблюдать правила эргономики и физической активности в течение дня.

Специализированная кинезиотерапия для лечения пациентов 1-й группы включала в себя:

1) Образовательные беседы:

- информирование о причинах, прогнозе и методах лечения БС и ГБ;
- информирование о значимости физической активности, необходимости модификации образа жизни (повышение физической активности, релаксация, прогулки на свежем воздухе, фитнес и др.);
- мотивирование пациента к лечению, соблюдению рекомендаций по физической активности и образу жизни.

2) Обучение правилам эргономики:

- формирование модели правильной осанки во время ходьбы;
- модификация поз в повседневной жизни в положении сидя и лежа (во время работы за компьютером, чтения книг, работы с телефоном, просмотра телевизора, вождения машины, поднятия тяжестей, ношения сумки и рюкзака, выполнения повседневных дел, во время сна);
- организация рабочего места за компьютером;
- ограничение длительных статических поз при работе за компьютером, вынужденных длительных статических поз за рабочим местом, организация перерывов в работе.

3) Кинезиотейпирование пояснично-крестцового и шейно-плечевого отделов.

4) 10 комплексов упражнений в соответствии с современными эффективными программами упражнений при хронической НБС и ГБН с постепенным увеличением нагрузки: на растяжение мышц, постизометрическая релаксация, упражнения по методу Пилатес, на коррекцию осанки, аэробные упражнения, упражнения с элементами йоги, на стабилизацию туловищной мускулатуры, на скоординированную работу мышц, на укрепление глубоких мышц шеи [4, 7, 11].

5) Рекомендации и составление индивидуального плана занятий упражнениями самостоятельно дома и в перерывах на работе по проработанной программе на сессии.

Стандартное лечение включало информирование о причинах, прогнозе, методах лечения БС и ГБ, стандартную фармакотерапию хронической НБС и ГБН, стандартную лечебную физкультуру. Стандартная фармакотерапия хронической НБС включала назначение НПВС в сочетании с миорелаксантами (курсом до 10–14 дней), при наличии сопутствующей депрессии дополнительно назначались антидепрессанты [1]. Стандартная фармакотерапия ГБН состояла из терапии для купирования ГБН для всех пациентов, профилактической терапии ГБН с назначением антидепрессантов пациентам с хронической формой ГБН, ЛИГБ [11, 12]. При наличии ЛИГБ проводилась стандартная терапия данной формы ГБ – дезинтоксикационная терапия, которая включала следующие методы: 1) отмену обезболивающих препаратов, принимаемых ранее пациентом в избыточном количестве; 2) терапию для облегчения симптомов отмены ОП (до 7 дней) – противорвотную терапию (метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в день), терапию для головной боли отмены (альтернативный ненаркотический обезболивающий препарат, которым ранее пациент не злоупотреблял). Лечебная физкультура проводилась в форме 5 занятий со специалистом.

Критерии эффективности лечения. Эффективность лечения оценивалась на 3-й и 6-й мес. после лечения по следующим клинико-психологическим характеристикам: частота ГБ и БС в месяц, интенсивность ГБ и БС по ЧРШ, перикраниальная болезненности по ООБ, частота приема ОП (количество дней с ОП в месяц), влияние БС на повседневную активность по ОО, влияние ГБ на повседневную активность по ИВГБ, выраженность катастрофизации боли по ШКБ, степень кинезиофобии по ШКТ, уровень тревоги по ШТБ, уровень депрессии по ШДБ.

Клинический эффект (КЭ) лечения ГБН считался достигнутым, если частота ГБ (количество дней с ГБ в месяц) снижалась на 50% и более от исходной. КЭ лечения ХНБС – снижение интенсивности БС на 30% и более, повышение функциональной активности в течение дня на >= 30% (по данным ОО). Пациенты, достигшие КЭ в отношении обоих болевых синдромов, обозначались как «респондеры» (на английском языке response – ответ). Пациенты, достигшие полного регресса (ремиссии) ГБ и БС, считались «супер-респондерами».

Период наблюдения составлял 6 мес. Всем пациентам рекомендовалось продолжать занятия по лечебной гимнастике самостоятельно, выполнять рекомендации по двигательной активности. Оценка эффективности лечения, по данным дневников и результатам вышеописанных тестов, проводилась на 3-й и 6-й мес. наблюдения.

В исследование включено 100 пациентов (23 мужчины и 77 женщин, средний возраст 38,8 ± 9,3 года) с ХНБС и ГБН. Пациенты были рандомизированы в две группы: группа 1 (50 пациентов, из них 11 мужчин, 39 женщин, средний возраст 39 ± 9,7), группа 2 (50 пациентов, из них 14 мужчин, 36 женщин, средний возраст 38,5 ± 9). Пациенты 1-й и 2-й групп до лечения статистически значимо не различались по социально-демографическим и клинико-психологическим характеристикам (*таблица*).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12. Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Холмогорова – Смирнова (d) и по критерию хи-квадрат $\chi 2$. Статистический анализ проводился с помощью методов описательной статистики и статистических критериев. Для сравнения социо-демографических и клинико-психологических параметров несвязанных выборок (групп пациентов) использовался параметрический критерий Стьюдента (t) для несвязанных выборок и дисперсионный анализ (при нормальном распределении данных), непараметрический U-критерий Манна –Уитни и H-критерий Краскела – Уоллиса (при ненормальном распределении данных), тест Пирсона хи-квадрат $\chi 2$. Для сравнения клинико-психологических параметров связанных выборок (групп пациентов до и после лечения) использовался критерий Стьюдента t для связанных выборок и дисперсионный анализ с повторными измерениями (при нормальном распределении данных), Т-критерий Вилкоксона и критерий Фридмана (при ненормальном распределении данных). Достоверность различий между группами определялась по p-уровню значимости и 95%-ному доверительному интервалу. Статистическая значимость различий между группами считалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе 1 на 3 мес. после лечения отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение по средним значениям всех параметров, причем на 6 мес. достигнутые улучшения сохранялись (*таблица*). В группе 2 на 3 мес. было статистически значимое улучшение по 4 параметрам, но к 6 мес. достигнутые улучшения не сохранились – эффективность снизилась.

На 3 мес. наблюдения в группе 1 было 88% (n = 44) респондеров, что статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем в группе, – 2–44% (n = 22). На 6 мес. в группе 1 достигнутые улучшения сохранились, а в группе 2 количество

● ***Таблица.*** Динамика клинико-психологических характеристик пациентов с хронической неспецифической болью в спине и головной болью напряжения до лечения и через 3, 6 мес. лечения

● ***Table.*** Dynamics of clinical and psychological characteristics of patients with CNBP and TTH before treatment and after 3, 6 months of treatment

Характеристики	Группа 1			Группа 2		
	До лечения	3 мес.	6 мес.	До лечения	3 мес.	6 мес.
Количество дней с ГБ в месяц	15,6 ± 7,1	5,1 ± 3,2*	3,4 ± 2,3*	15,8 ± 8,2	7,9 ± 5,4*	12,5 ± 7,6
Количество дней с БС в месяц	28,6 ± 2,2	5,8 ± 3,6*	3,2 ± 2,9*	28,4 ± 2,5	17,2 ± 6,6	21,2 ± 6,5
Интенсивность ГБ по ЧРШ	6,5 ± 1,2	1,8 ± 1,4*	1,6 ± 1,1*	6,3 ± 1,7	4,6 ± 2,1	5,2 ± 2,0
Интенсивность БС по ЧРШ	6,4 ± 1,8	1,7 ± 1,5*	1,5 ± 1,2*	6,7 ± 1,6	3,6 ± 1,5*	5,2 ± 1,9
Болезненность перикраниальных мышц по ООБ	26,2 ± 7,3	4,1 ± 1,7*	2,1 ± 1,3*	25,8 ± 7,5	17,1 ± 5,5	21,2 ± 5,3
Влияние БС на функциональную активность по ОО	42,8 ± 5,8	11,6 ± 5,4*	10,4 ± 3,7*	43,4 ± 7,1	26,1 ± 10,3*	33,9 ± 10,7
Влияние ГБ на функциональную активность по ИВГБ	57,6 ± 9,2	40,4 ± 4,1*	39,8 ± 3,2*	58,2 ± 7,6	43,9 ± 7,4*	53,3 ± 8,6
Катастрофизация боли по ШКБ	26,6 ± 7,4	7,2 ± 4,3*	5,8 ± 3,5*	25,3 ± 8,8	19,5 ± 8,2	21,7 ± 7,6
Кинезиофобия по ШКТ	44,1 ± 8,7	20,9 ± 5,2*	19,2 ± 4,8*	43,8 ± 7,6	41,8 ± 7,8	42,4 ± 7,1
Тревога по ШТБ	23,2 ± 9,4	7,6 ± 3,4*	5,8 ± 3,2*	22,7 ± 9,2	18,1 ± 8,6	20,3 ± 8,8
Депрессия по ШДБ	13,9 ± 6,7	5,5 ± 3,7*	4,2 ± 2,8*	13,2 ± 5,3	10,5 ± 5,4	11,3 ± 5,7

*Статистически значимое различие между параметрами в группе до лечения и после лечения, $p < 0,05$.
ГБ – головная боль; БС – боль в спине; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ООБ – общая оценка болезненности; ОО – опросник Освестри; ИВГБ – индекс влияния головной боли; ШКБ – шкала катастрофизации боли; ШКТ – шкала кинезиофобии Тампа; ШТБ – шкала тревоги Бека; ШДБ – шкала депрессии Бека.

респондеров уменьшилось до 33%. Важно отметить, что в группе 1 были суперреспондеры (с полной ремиссией обоих болевых синдромов) – 36% пациентов на 3 мес. и 38% пациентов на 6 мес. наблюдения. В группе 2 суперреспондеров не было в течение всего периода наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании продемонстрирована эффективность комплексного лечения, включающего специализированную кинезиотерапию, при ведении пациентов с ГБН и ХНБС. КЭ в лечении ГБН и ХНБС был достигнут у большинства (88%) пациентов к 3-му мес. наблюдения, почти у половины из них (36%) была полная ремиссия обоих болевых синдромов. Наблюдение в течение 6 мес. позволило показать не просто стойкое сохранение эффекта у этих пациентов, но и дальнейшее улучшение состояния: количество пациентов, достигших полную ремиссию по ГБН и НБС, увеличилось до 38%.

Показано, что комплексное лечение, включающее специализированную кинезиотерапию, достоверно превосходит стандартное лечение ГБН и ХНБС как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе. Полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований, в которых авторы продемонстрировали эффективность различных методов лечебной гимнастики при лечении ХНБС и ГБН, их превосходство перед другими нелекарственными методами лечения, преимущества добавления к стандартной терапии [4, 5]. Важно отметить, что не все виды лечебной гимнастики могут рекомендоваться пациентам с ХНБС и ГБН. Авторы систематических обзоров и метаанализов сделали важные выводы о наиболее эффективных и безопасных видах лечебной гимнастики при ХНБС и ГБН [4, 5]. Так, по данным систематического обзора с метаанализом, опубликованного в 2021 г. и включившего 217 рандомизированных контролируемых исследований с 20 969 участниками, наибольшую эффективность в отношении снижения интенсивности боли и повышении функциональной активности при ХНБС показали такие методы, как гимнастика Пилатес, гимнастика МакКензи, восстановительная функциональная гимнастика и упражнения на растяжение (стрейчинг) [5]. В другом систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2022 г. и включившем 118 исследований с 9 710 пациентами, наиболее эффективными методами для уменьшения интенсивности боли при ХНБС оказались гимнастика по методу Пилатес и упражнения на осевую (туловищную) мускулатуру. По снижению инвалидизации из-за ХНБС наибольший эффект показали гимнастика по методу Пилатес, упражнения на стабилизацию осевой (туловищной) мускулатуры и кардиоупражнения. Авторы сделали вывод, что гимнастика по методу Пилатес превосходит другие виды упражнений по снижению интенсивности боли и инвалидизации из-за ХНБС [4]. Ранее опубликованные клинические исследования и метаанализы показали, что в лечении ГБН наибольшей эффективностью обладает постизометрическая релаксация, упражнения на укрепление глубоких мышц шеи, растяжение мышц, коррекцию осанки, аэробные упражнения и упражнения из йоги [7–11]. Отметим, что опубликовано существенно меньшее число клинических исследований по лечебной гимнастике при ГБН, чем при БС. ГБН – одна из самых распространенных форм головной боли в общей популяции, продолжает существовать ее значимое социальное и экономическое бремя, имеющиеся лекарственные методы лечения недостаточны по своей эффективности, боль является скелетно-мышечной, применение лечебной гимнастики показывает высокую эффективность при ГБН, по данным собственным и других авторов [26–35]. В связи с этим практически значимо и перспективно дальнейшее изучение эффективности различных методов лечебной гимнастики и их комбинаций при ГБН, что и было проведено в настоящем исследовании.

Первая отличительная особенность и научная новизна нашего исследования заключается в том, что изучалась эффективность не одного метода лечебной гимнастики, а эффективность и сочетаемость комбинации нескольких наиболее эффективных методов лечебной гимнастики при ХНБС – упражнения по методу стрейчинга, Пилатеса, упражнения на стабилизацию туловищной мускулатуры и на скоординированную работу мышц. Такой же подход применялся и для лечения ГБН: оценивалась эффективность и сочетаемость постизометрической релаксации для перикраниальных мышц, упражнений на укрепление глубоких мышц шеи, на растяжение перикраниальных мышц, коррекцию осанки, аэробных упражнений и упражнений из йоги. Среди предшествующих публикаций, посвященных изучению комбинации лечебной гимнастики при ХНБС, ГБН, есть исследования зарубежных авторов [4, 5, 13], но нет российских исследований. Так, зарубежные авторы демонстрируют высокую эффективность комбинаций пешей ходьбы и упражнений на стабилизацию туловищной мускулатуры, стрейчинга и упражнений на стабилизацию туловищной мускулатуры при ХНБС [13], что было подтверждено и в нашем исследовании. Но при ГБН вопросы сочетания различных упражнений изучены недостаточно, количество ранее проведенных зарубежных исследований весьма ограничено. Вторая отличительная особенность и научная новизна настоящего исследования – это изучение эффективности и сочетаемости комбинаций лечебных упражнений, направленных на терапию двух одновременно протекающих заболеваний – ХНБС и ГБН. Впервые опубликовано российское исследование по изучению эффективности комбинации различных методов лечебной гимнастики у пациентов с сочетанием ГБН и ХНБС.

Важно отметить, что в группе специализированной кинезиотерапии каждое занятие сопровождалось образовательной беседой с пациентом, с помощью которой формировалась приверженность к данному методу лечения. Все пациенты из группы специализированной кинезиотерапии занимались упражнениями на регулярной основе, самостоятельно между сессиями со специалистом и продолжили заниматься упражнениями после проведенного курса лечения дома, самостоятельно. В группе стандартного лечения пациенты посещали занятия по стандартной

лечебной физкультуре, но у них не сформировалась приверженность к физической активности, пациенты не продолжили заниматься упражнениями дома самостоятельно. Это связано с тем, что с пациентами не проводили образовательных бесед о значимости физической активности, необходимости модификации образа жизни (повышение физической активности, релаксация, прогулки на свежем воздухе, фитнес и др.), не мотивировали пациента к соблюдению рекомендаций по физической активности и образу жизни. Важность образовательных бесед для формирования приверженности к лечению, для повышения эффективности лечения ГБН и ХНБС подтверждена и другими авторами [36, 37].

В рамках специализированной кинезиотерапии большое внимание уделялось правилам эргономики, а стандартный подход к лечению не учитывал эргономику. Именно сочетание эргономики и лечебных упражнений показало высокую эффективность в лечении скелетно-мышечных болей, по данным предшествующих публикаций [38–40]. Так, по результатам исследования с участием 142 офисных работников с ХНБС была показана эффективность упражнений на растяжение и соблюдение правил эргономики. Авторы отметили, что наибольшую эффективность показало именно комбинированное лечение, включающее правила по эргономике и упражнения на растяжение, а не использование этих методик по отдельности или их отсутствие. Также авторы сделали вывод, что офисным работникам следует уделять внимание упражнениям не менее 15 мин в день [38].

В проведенном исследовании было выявлено статистически значимое снижение общего балла болезненности перикраниальных мышц у пациентов, получавших комплексное лечение со специализированной кинезиотерапией, что не наблюдалось у пациентов со стандартным лечением. Значимое снижение болезненности перикраниальных мышц свидетельствует о нормализации состояния мышц на фоне проводимой специализированной кинезиотерапии, коррелирует со снижением интенсивности и частоты ГБН, повышением функциональной активности, по данным ранее опубликованных исследований [41]. Полученные данные в нашем исследовании согласуются с данными других авторов. Так, в оригинальном исследовании с участием 384 офисных работников с ГБН и болью в шее, которое было направлено на изучение влияния программы упражнений на расслабление мышц, проводилась оценка болезненности перикраниальных мышц с использованием общей оценки болезненности [41]. Исследователи сделали заключение, что упражнения на расслабление мышц на рабочем месте значительно снижают болезненность мышц у офисных работников, а также снижают частоту и интенсивность ГБ и боли в шее. Комплекс упражнений на расслабление выполняли 1–2 раза в день, а в течение рабочего дня рекомендовалось делать перерывы через каждые 2–3 ч, во время перерыва вставать со стула и в течение нескольких минут делать несколько коротких упражнений [41].

В соответствии с современным мультидисциплинарным подходом к терапии хронических болевых синдромов, для повышения эффективности лечения необходимо воздействовать на все факторы хронизации боли [1, 11]. Проведенная специализированная кинезиотерапия позволила воздействовать и на внешнюю, и на внутреннюю картину болезни, влияя не только на физические характеристики боли, но и на эмоциональные и поведенческие компоненты. В настоящем исследовании было показано, что у пациентов, получающих специализированную кинезиотерапию, статистически значимо снизились катастрофизация боли, кинезиофобия, симптомы тревоги и депрессии, что не наблюдалось у пациентов со стандартным лечением. Вероятно, благодаря значимому влиянию специализированной кинезиотерапии на факторы хронизации боли, использованию эффективных комбинаций лечебной гимнастики, эргономики и образовательных мотивирующих бесед удалось достичь стойкого КЭ по ГБН и ХНБС у большинства пациентов.

ВЫВОДЫ

В лечении пациентов с ГБН и ХНБС комплексное лечение, включающее специализированную кинезиотерапию, превосходит стандартное лечение по КЭ в отношении обоих болевых синдромов в краткосрочной и долгосрочной перспективе. С помощью специализированной кинезиотерапии также удается значимо улучшить эмоциональное состояние, представления о боли и двигательной активности, повседневную активность, снизить болезненность перикраниальных мышц при пальпации.

Поступила / Received 04.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2024
Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

1. 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(2S):7–16. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16. 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(2S):7–16. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16.
2. Ashina S, Lipton RB, Bendtsen L, Hajiyeva N, Buse DC, Lyngberg AC et al. (Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. *Eur J Pain*. 2018;22(5):904–914. https://doi.org/10.1002/ejp.1176.
3. Yoon MS, Manack A, Schramm S, Fritsche G, Obermann M, Diener HC et al. Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: results of the German Headache Consortium study. *Pain*. 2013;154(3):484–492. https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.010.
4. Fernández-Rodríguez R, Álvarez-Bueno C, Cavero-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.

5. 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.
6. Owen PJ, Miller CT, Mundell NL, Verswijveren SJJM, 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.
7. Anheyer D, Klose P, Lauche R, Saha FJ, Cramer H. Yoga for Treating Headaches: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(3):846–854. https://doi.org/10.1007/s11606-019-05413-9.
8. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Romero-Palau M, Suárez-Pastor P, Cuenca-Martínez F. Effects of Different Therapeutic Exercise Modalities on Migraine or Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Replicability Analysis. *J Pain*. 2022;23(7):1099–1122. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.12.003.
9. Machado-Oliveira L, da Silva Gauto YO, de Santana Neto FJ, da Silva MG, Germano-Soares AH, Diniz PRB. Effects of Different Exercise Intensities on Headache: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(5):390–396. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001349.
10. Krøll LS, Hammarlund CS, Linde M, Gard G, Jensen RH. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinicaltrial. *Cephalalgia*. 2018;38(12):1805–1816. https://doi.org/10.1177/0333102417752119.
11. Азимова ЮЭ, Алферова ВВ, Амелин АВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР, Екушева ЕВ и др. *Головная боль напряжения: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/162_2.
12. Азимова ЮЭ, Алферова ВВ, Амелин АВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР, Екушева ЕВ и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2–3):4–28. https://doi.org/10.17116/jnevro20221220234.
Azimova YE, Alferova VV, Amelin AV, Artemenko AR, Akhmadeeva LR, Ekusheva EV et al. Clinical Guidelines for Headache Stress (HBS). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(2-3):4–28. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20221220234.
13. 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*. 2019;98(26):e16173. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000016173.
14. Hlaing SS, Puntumetakul R, Khine EE, Boucaut R. Effects of core stabilization exercise and strengthening exercise on proprioception, balance, muscle thickness and pain related outcomes in patients with subacute nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):998. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04858-6.
15. Grooten WJA, Boström C, Dedering Å, Halvorsen M, Kuster RP, Nilsson-Wikmar L et al. Summarizing the effects of different exercise types in chronic low back pain – a systematic review of systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):801. https://doi.org/10.1186/s12891-022-05722-x.
16. 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.
17. Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, Salim S, MacDermid JC, Walton DM. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021;38(2):132–148. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000999.
18. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res*. 2011;63:467–472. https://doi.org/10.1002/acr.20561.
19. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160–168. https://doi.org/10.1159/000066239.
20. Darnall BD, Sturgeon JA, Cook KF, Taub CJ, Roy A, Burns JW et al. Development and Validation of a Daily Pain Catastrophizing Scale. *J Pain*. 2017;18(9):1139–1149. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.05.003.
21. Weermeijer JD, Meulders A. Clinimetrics: Tampa Scale for Kinesiophobia. *J Physiother*. 2018;64(2):126. https://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.01.001.
22. Smeets R, Köke A, Lin CW, Ferreira M, Demoulin C. Measures of function in low back pain/disorders: Low Back Pain Rating Scale (LBPRS), Oswestry Disability Index (ODI), Progressive Isoinertial Lifting Evaluation (PILE), Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS), and Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ). *Arthritis Care Res*. 2011;63:158–173. https://doi.org/10.1002/acr.20542.
23. Zandifar A, Banihashemi M, Haghdoost F, Masjedi SS, Manouchehri N, Asgari F et al. Reliability and Validity of the Persian HIT-6 Questionnaire in Migraine and Tension-type Headache. *Pain Pract*. 2014;14(7):625–631. https://doi.org/10.1111/papr.12120.
24. Castien R, Duineveld M, Maaskant J, De Hertogh W, Scholten-Peeters G. Pericranial Total Tenderness Score in Patients with Tension-type Headache and Migraine. A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2021;24(8):E1177–E1189. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793636.
25. Hvedstrup J, Kolding LT, Younis S, Ashina M, Schytz HW. Ictal neck pain investigated in the interictal state – a search for the origin of pain. *Cephalalgia*. 2020;40(6):614–624. https://doi.org/10.1177/0333102419896369.
26. Головачева ВА, Головачева АА. Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):76–84. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-76-84.
Golovacheva VA, Golovacheva AA. Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):76–84. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-76-84.
27. Парфенов ВА, Головачева ВА, Исайкин АИ, Головачева АА, Силина ЕВ. Лечение хронической неспецифической (скелетно-мышечной) боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3S):1–16. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16.
Parfenov VA, Golovacheva VA, Isaikin AI, Golovacheva AA, Silina EV. Treatment of chronic non-specific (musculoskeletal) back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3S):1–16. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16.
28. Головачева ВА, Головачева АА, Беляева СД. Цервикобрахиалгия и люмбоишиалгия: единый эффективный подход к решению проблемы. *Медицинский совет*. 2024;18(12):86–94. https://doi.org/10.21518/ms2024-309.
Golovacheva VA, Golovacheva AA, Belyaeva SD. Cervicobrachialgia and lumboischialgia: A single effective approach to solving the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):86–94. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-309.
29. 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.
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.
30. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):103–109. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-103-109.
Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):103–109. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-103-109.
31. Головачева ВА, Головачева АА. Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):57–67. https://doi.org/10.17116/pain20242201157.
Golovacheva VA, Golovacheva AA. Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):57–67. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/pain20242201157.
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.
33. 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.
34. 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.
Zinovyeva 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.
35. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбалгии. *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.
36. Ibrahim AA, Akindele MO, Ganiyu SO. Effectiveness of patient education plus motor control exercise versus patient education alone versus motor control exercise alone for rural community-dwelling adults with chronic low back pain: a randomised clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):142. https://doi.org/10.1186/s12891-022-06108-9.
37. Gorji SM, Mohammadi Nia Samakosh H, Watt P, Henrique Marchetti P, Oliveira R. Pain Neuroscience Education and Motor Control Exercises versus Core Stability Exercises on Pain, Disability, and Balance in Women with Chronic Low Back Pain. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2694. https://doi.org/10.3390/ijerph19052694.
38. Shariat A, Cleland JA, Danaee M, Kargarfard M, Sangelaji B, Tamrin SBM. Effects of stretching exercise training and ergonomic modifications on musculoskeletal discomforts of office workers: a randomized controlled trial. *Braz J PhysTher*. 2018;22(2):144–153. https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.09.003.
39. Johnston V, Gane EM, Brown W, Vicenzino B, Healy GN, Gilson N et al. Feasibility and impact of sit-stand workstations with and without exercise in office workers at risk of low back pain: A pilot comparative effectiveness trial. *Appl Ergon*. 2019;76:82–89. https://doi.org/10.1016/j.apergo.2018.12.006.
40. Gobbo S, Bullo V, Bergamo M, Duregon F, Vendramin B, Battista F et al. Physical Exercise Is Confirmed to Reduce Low Back Pain Symptoms in Office Workers: A Systematic Review of the Evidence to Improve Best Practices in the Workplace. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2019;4(3):43. https://doi.org/10.3390/jfmk4030043.
41. Rota E, Evangelista A, Ceccarelli M, Ferrero L, Milani C, Ugolini A et al. Efficacy of a workplace relaxation exercise program on muscle tenderness in a working community with headache and neck pain: a longitudinal, controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(4):457–465. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26745361.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.А. Головачева, В.А. Головачева**
Концепция и дизайн исследования – **А.А. Головачева, В.А. Головачева**
Написание текста – **А.А. Головачева**
Сбор и обработка материала – **А.А. Головачева**
Обзор литературы – **А.А. Головачева, В.А. Головачева, Т.Г. Фатеева**
Анализ материала – **А.А. Головачева**
Статистическая обработка – **А.А. Головачева**
Редактирование – **А.А. Головачева, В.А. Головачева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Головачева, В.А. Головачева, Т.Г. Фатеева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva**
Study concept and design – **Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva**
Text development – **Anzhelika A. Golovacheva**
Collection and processing of material – **Anzhelika A. Golovacheva**
Literature review – **Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva, Tatyana G. Fateeva**
Material analysis – **Anzhelika A. Golovacheva**
Statistical processing – **Anzhelika A. Golovacheva**
Editing – **Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva**
Approval of the final version of the article – **Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva, Tatyana G. Fateeva**

Информация об авторах:

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); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; angelika.golovacheva@gmail.com
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); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; xoxo.veronicka@gmail.com
Фатеева Татьяна Геннадьевна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; fateeva_tatyana@inbox.ru

Information about the authors:

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
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
Tatyana G. Fateeva, 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; fateeva_tatyana@inbox.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-531

Оригинальная статья / Original article

Поздняя диагностика спинальной мышечной атрофии, первичные симптомы заболевания по данным реестра пациентов фонда «Семьи СМА»

С.Б. Артемьева[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-8876-7462, artemievasb@gmail.com
Ю.О. Папина[1], https://orcid.org/0000-0003-3794-6855
О.Ю. Германенко[2], https://orcid.org/0000-0001-8977-5766

[1] Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

[2] Благотворительный фонд «Семьи СМА»; 115408, Россия, Москва, ул. Борисовские Пруды, д. 48, корп. 2

Резюме

Введение. Спинальная мышечная атрофия 5q – часто встречающееся заболевание детского возраста в практике врача-педиатра и детского невролога. Несмотря на введение неонатального скрининга в РФ с 2023 г., имеется когорта пациентов, которые не вошли в неонатальный скрининг, поэтому актуальность знаний клинических симптомов СМА сохраняется.

Цель. Изучить причины поздней диагностики спинальной мышечной атрофии в Российской Федерации.

Материалы и методы. Нами проведен анализ данных реестра 1 452 пациентов фонда «Семьи СМА»: время задержки постановки диагноза с момента появления первых клинических симптомов, определены первые клинические симптомы и проанализированы ошибочные первичные диагнозы, которые увеличили время постановки правильного диагноза. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа пациентов (1 170), которые родились до 2019 г., и 2-я группа пациентов (274), родившихся с 2019 до 2023 г. Проведен анализ медицинской документации 330 пациентов со СМА, наблюдающихся в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, с целью анализа клинических симптомов СМА, которые были недооценены врачами первичного звена и привели к задержке постановки правильного диагноза.

Результаты. В 1-й группе пациентов зарегистрировано 146 пациентов со СМА 1-го типа, 531 – со СМА 2-го типа, 493 – со СМА 3-го типа, 8 – со СМА 4-го типа. Время задержки в постановке диагноза составило 4 мес.; 2 года 4 мес.; 5 лет 2 мес.; 11 лет соответственно. Во 2-й группе пациентов зарегистрировано 176 пациентов со СМА 1-го типа, 81 – со СМА 2-го типа, 17 – со СМА 3-го типа. Задержка в постановке диагноза «СМА1» составила 2 мес., СМА2 – 6 мес., СМА3 – 6 мес. С 2019 г. отмечается значительное снижение времени задержки в постановки диагноза, особенно для СМА 2-х и 3-х типов до 6 мес. Определены первичные и наиболее значимые клинические симптомы для пациентов с различными типами СМА.

Выводы. Недооценка клинических симптомов спинальной мышечной атрофии приводит к поздней молекулярно-генетической диагностике заболевания. Выявленные начальные клинические признаки, характерные для спинальной мышечной атрофии разных типов, позволяют врачам первичного звена вовремя заподозрить заболевание и направить пациентов на подтверждающую молекулярно-генетическую диагностику.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, мышечная гипотония, задержка моторного развития, поздняя диагностика, нервно-мышечные заболевания

Для цитирования: Артемьева СБ, Папина ЮО, Германенко ОЮ. Поздняя диагностика спинальной мышечной атрофии, первичные симптомы заболевания по данным реестра пациентов фонда «Семьи СМА». *Медицинский совет*. 2024;18(22):80–86. https://doi.org/10.21518/ms2024-531.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Late diagnosis of spinal muscular atrophy, primary symptoms of the disease according to the patient registry of the SMA Families Foundation

Svetlana B. Artemyeva[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-8876-7462, artemievasb@gmail.com
Yulia O. Papina[1], https://orcid.org/0000-0003-3794-6855
Olga Yu. Germanenko[2], https://orcid.org/0000-0001-8977-5766

[1] Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

[2] Charitable Foundation “SMA Families”; 48, Bldg. 2, Borisovskie Prudy St., Moscow, 115408, Russia

Abstract

Introduction. Spinal muscular atrophy 5q is a common childhood disease in the practice of a pediatrician and pediatric neurologist. Despite the introduction of neonatal screening in the Russian Federation since 2023, there is a cohort of patients who were not included in neonatal screening and the relevance of knowledge of the clinical symptoms of SMA remains.

© Артемьева СБ, Папина ЮО, Германенко ОЮ, 2024

Aim. To study the reasons for delayed diagnosis of spinal muscular atrophy in the Russian Federation.
Materials and methods. We analyzed the data of the registry of 1452 patients with SMA: the time of delay in diagnosis from the onset of the first clinical symptoms, identified the first clinical symptoms and analyzed erroneous primary diagnoses that increased the time of correct diagnosis. Patients were divided into two groups: group 1 of patients (1170) born before 2019, the second group of patients (274) born from 2019 to 2023. An analysis of the medical records of 330 patients with SMA observed at the Veltischev Scientific Research Institute was conducted in order to analyze the clinical symptoms of SMA that were underestimated by primary care physicians and led to a delay in correct diagnosis.
Results. In the 1st group of patients, 146 patients with SMA type 1, 531 SMA type 2, 493 – SMA type 3, 8 – SMA type 4 were registered. The delay in diagnosis was 4 months, 2 years 4 months, 5 years 2 months, 11 years, respectively. In the 2nd group of patients, 176 patients with SMA type 1, 81 – SMA type 2, 17 – SMA type 3 were registered. The delay in diagnosis was SMA1 – 2 months, SMA2 – 6 months, SMA3 – 6 months. Since 2019, there has been a significant decrease in the delay in diagnosis, especially for SMA types 2 and 3 up to 6 months. The primary and most significant clinical symptoms for patients with different types of SMA are determined.
Conclusions. Underestimating of clinical symptoms of spinal muscular atrophy leads to late molecular genetic diagnosis of the disease. The identified initial clinical signs of spinal muscular atrophy of different types will allow primary care physicians to suspect the disease in time and refer patients for confirmatory molecular genetic diagnostics.

Keywords: spinal muscular atrophy, muscular hypotonia, motor development delay, late diagnosis, neuromuscular diseases

For citation: Artemyeva SB, Papina YuO, Germanenko OYu. Late diagnosis of spinal muscular atrophy, primary symptoms of the disease according to the patient registry of the SMA Families Foundation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):80–86. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-531.

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

ВВЕДЕНИЕ

Спинальная мышечная атрофия 5q – нервно-мышечное заболевание, вызвано мутациями в гене *SMN1*, что приводит к отсутствию выработки белка выживаемости мотонейронов (белок SMN), дегенерации мотонейронов спинного мозга, развитию атрофии мышц и мышечной слабости [1, 2].

Распространенность заболевания составляет 1 на 7 804 новорожденных. Частота носительства в российской популяции – 1:36 [3–7]. Ген *SMN1* имеет инвертированную дупликацию – ген *SMN2*, который может иметь несколько копий гена *SMN2*. Гомозиготные делеции 7–8 экзонов гена *SMN1* в 95% случаев приводят к развитию клинической картины спинальной мышечной атрофии, 5% составляют компаунд-гетерозиготные делеции и точковые мутации. С гена *SMN2* продуцируется 90% нефункционального белка SMN и только 10% стабильного белка, т.к. большинство транскриптов не содержат 7-й экзон. У человека может быть от 1 до 5 копий гена *SMN2* [5, 8, 9]. Количество копий гена *SMN2* является одним из основных модифицирующих факторов тяжести спинальной мышечной атрофии [9–11]. Показано, что пациенты с тяжелой формой СМА типа 1 имеют от 1 до 2 копий гена *SMN2*, у большинства пациентов со СМА типа 2 ген *SMN2* представлен 2–3 копиями, а большая часть больных СМА типа 3 имеет от 3–4 до 5–6 копий гена *SMN2* [10, 12–17].

Клиническая классификация СМА подразделена на несколько типов в зависимости от возраста дебюта заболевания и возможности достижения двигательных навыков.

У около 50% пациентов со СМА развивается тип 1 (болезнь Верднига – Гоффмана) с дебютом симптомов с рождения до 6 мес. Эти дети не достигают способности сидеть самостоятельно и у них рано развиваются симптомы дыхательной недостаточности и дисфагии.

При СМА 2-го типа симптомы появляются после 6 мес., пациенты могут сидеть самостоятельно, часть из них иногда достигают способности стоять, но они никогда не могут ходить самостоятельно.

При СМА 3-го типа первые симптомы возникают после 1,5 лет, пациенты могут ходить самостоятельно, но без патогенетического лечения болезнь прогрессирует и многие из них теряют способность самостоятельной ходьбы [12, 18, 19].

Особенности клинической картины у взрослых пациентов и маски, за которыми скрывается спинальная мышечная атрофия 4-го типа, хорошо описана авторами из Научного центра неврологии [19].

Спинальная мышечная атрофия относится к болезням моторного нейрона и характеризуется типичными клиническими симптомами: мышечная гипотония, гипо- или арефлексия, симметричная проксимальная мышечная слабость, более выраженная в нижних конечностях. Заболевание носит прогрессирующий характер с развитием ортопедических и респираторных нарушений. Вариабельность клинической картины состоит в различиях по времени начала первых признаков, по степени тяжести выраженности симптомов и по скорости прогрессирования заболевания. Вероятно, эти обстоятельства, а также отсутствие клинической настороженности приводят к недооценке ранних симптомов и задержке в постановке диагноза [20–24].

За последние годы появилось несколько терапевтических опций для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией. Все три одобренных метода лечения направлены на увеличение белка выживаемости двигательных нейронов. Первые два препарата влияют на сплайсинг гена *SMN2* на уровне мРНК [14, 15]. Препарат генозаместительной терапии связан с заменой гена *SMN1* и также приводит к увеличению белка SMN [16, 17].

Первый препарат – антисмысловой олигонуклеотид нусинерсен был зарегистрирован FDA в декабре 2016 г. Второй препарат – модификатор сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена выживаемости двигательных нейронов 2 (*SMN2*) рисдиплам – в мае 2019 г. Третий препарат – онасемноген абепарвовек одобрен FDA в мае 2019 г. для генозаместительной терапии СМА у детей младше 2 лет [15, 16].

В Российской Федерации лекарственные препараты для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией стали доступны с 2019 г.; также имеется собственный опыт наблюдения за пациентами, получающими патогенетическое лечение [24–27].

С января 2023 г. в России стартовала программа расширенного неонатального скрининга, которая включает диагностику на спинальную мышечную атрофию. Первые результаты пилотных проектов и программы расширенного неонатального скрининга позволили рассчитать среднюю по России частоту встречаемости спинальной мышечной атрофии – 1 на 7700 – 1 на 7900 новорожденных [3–7]. Программы неонатального скрининга доказали свою высокую эффективность для скрининга новорожденных на СМА [3–5, 28, 29]. Введение неонатального скрининга на СМА позволяет рано поставить диагноз, часто на доклинической стадии, но остается небольшой процент ложноотрицательных результатов, и клинические симптомы могут появиться позднее. В некоторых случаях родители отказываются от неонатального скрининга, также есть большое количество детского населения, которое не охвачено программой неонатального скрининга, в связи с чем клиническая настороженность врачей первичного звена остается критически важной.

Цель исследования – изучить причины задержки постановки диагноза «спинальная мышечная атрофия» в зависимости от типа СМА. Выделить первичные клинические симптомы, которые бы позволили врачу подумать о диагнозе «СМА» при первых жалобах пациентов и их родителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ данных реестра пациентов фонда «Семьи СМА». Реестр СМА – это единая база данных пациентов со спинальной мышечной атрофией по всей России. Фонд «Семьи СМА» ведет реестр с 2015 г. В реестр пациенты и законные представители пациентов отправляют регистрационную форму с ответами на вопросы анкеты. В реестр вносят данные людей с заболеванием СМА 5q, с подтвержденной делецией в гене *SMN1*. Мы проанализировали данные 1 452 пациентов реестра фонда «Семьи СМА», которые отправили свои анкеты с информированным согласием на обработку данных и участия в реестре до начала 2023 г. (до введения неонатального скрининга).

Пациенты рассматривались в 2 группах: 1-я группа – с датой рождения до 2019 г. (до появления доступного патогенетического лечения в РФ), 2-я группа пациентов, рожденных с 2019 г. до 2023 г. Проанализировано время появления первых симптомов СМА и возраст к моменту постановки диагноза в зависимости от типа СМА (по данным анкет). Определен временной интервал от появления первых симптомов СМА до установления молекулярно-генетического диагноза. Определены первые клинические симптомы и проанализированы ошибочные первичные диагнозы, которые увеличили время постановки правильного диагноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К началу 2023 г. в базе данных зарегистрировалось 1 452 пациента: 322 пациента со СМА 1-го типа, 612 пациентов со СМА 2-го типа, 510 пациентов со СМА 3-го типа, 8 пациентов со СМА 4-го типа; 1 170 пациентов были отнесены к первой группе пациентов, которые родились до 2019 г. Вторая группа пациентов, рожденных с 2019 г. до 2022 г. включительно, составила 274 пациента. Проанализировано время появления первых симптомов СМА и возраст к моменту постановки диагноза в зависимости от типа СМА (по данным анкет).

Возраст появления первых симптомов СМА и возраст пациентов к моменту молекулярно-генетического анализа представлены в *таблице*.

Первые клинические симптомы у пациентов со СМА 1-го типа появились в 2–3 мес., у пациентов со СМА 2-го типа – в 9–10 мес. У пациентов со СМА 3-го типа отмечается разброс во времени регистрации первых симптомов: до 2019 г. – в 3 года 3 мес., после 2019 г. – 1 год 6 мес. Такую значительную разницу в среднем возрасте появления симптомов в данной группе можно объяснить, что в группу пациентов с датой рождения с 2019 г. еще не вошли

Таблица. Возраст появления клинических симптомов СМА и время задержки постановки ДНК-анализа
Table. Age at clinical onset of SMA and a diagnostic delay in DNA analysis

Типы СМА	Данные 1170 пациентов, родившихся до 2019 г.			Данные 274 пациентов, родившихся в 2019–2023 гг.		
	Возраст появления симптомов (мес.)	Возраст постановки диагноза (мес.)	Среднее время без поставленного диагноза	Возраст появления симптомов (мес.)	Возраст постановки диагноза (мес.)	Среднее время без поставленного диагноза (мес.)
СМА 1	3 (0–6)	7 (0–49)	4	2 (0–5)	4 (0–18)	2
СМА2	10 (6–24)	38 (5–510)	28	9 (4–16)	15 (8–24)	6
СМА3	39 (18–60)	103 (17–476)	64	18 (12–27)	24 (14–41)	6
СМА4	231(96–500)	362 (232–449)	132			

пациенты со СМА 3, которые будут дебютировать в более позднем возрасте. Первые симптомы у пациентов со СМА 1-го и 2-го типов в 2 группах существенно не отличались. Время до постановки ДНК-анализа у пациентов со СМА 1-го типа сократилось в 2 раза, со СМА 2-го типа – почти в 4,5 раза. Первые симптомы у пациентов со СМА 3-го типа стали замечать значительно раньше, средний возраст 18 мес., значительно сократилось время постановки молекулярно-генетического анализа. У пациентов со СМА 4 регистрация первых симптомов – в 19 лет, длительность периода до постановки ДНК-анализа составила 11 лет до 2019 г. Во 2-й группе пациентов со СМА 4-го типа нет.

Также мы проанализировали медицинские документы и выписки 330 детей со СМА, которые наблюдались в ДПНО-2 НИКИ им. Вельтищева. Были выявлены первые симптомы, характерные для всех типов СМА, а также первичные диагнозы, с которыми дети наблюдались (*рис. 1–3*).

Наиболее частые симптомы СМА 1-го типа выражены в мышечной гипотонии (100%), ограничении двигательной активности (100%), фасцикуляции языка (86%), у трети пациентов наблюдались респираторные нарушения среди первых симптомов.

Одним из первых симптомов СМА 2-го типа – мышечная гипотония в ногах (100%), слабая опора на ноги (87%), мышечная гипотония (100%), гипо- и арефлексия (100%), отсутствие приобретения новых двигательных навыков (87%), тремор в руках (82%).

Первые жалобы пациентов со СМА 3-го типа: нарушение походки (100%), частые падения (73,5%), утомляемость (52%). При осмотре можно выявить миопатическую походку (100%), невозможность ходьбы на пятках (96,9%), снижение мышечного тонуса (96,9%), снижение или отсутствие сухожильных рефлексов (97,9%) и снижение мышечной силы (100%). Миопатическая походка у пациентов со СМА имеет свои особенности и отличается от миопатической походки пациентов с миодистрофией Дюшенна: отмечается раскачивание верхней части туловища во фронтальной площади за счет вовлечения мышц туловища при выносе бедра при шаге, отсутствие переката стопы и постановка на всю стопу. В некоторых случаях пациенты со СМА 3-го типа могут ходить на передних отделах стоп, компенсируя слабость бедра и ягодичных мышц.

Были проанализированы данные анамнеза заболевания и первичные диагнозы, с которыми наблюдались пациенты у врачей первичного звена (*рис. 4*).

Только 1/3 пациентам (30%) первично был заподозрен диагноз спинальной мышечной атрофии. Пациенты

Рисунок 1. Частота встречаемости клинических симптомов СМА 1-го типа

Figure 1. Frequency of clinical symptoms of SMA type 1

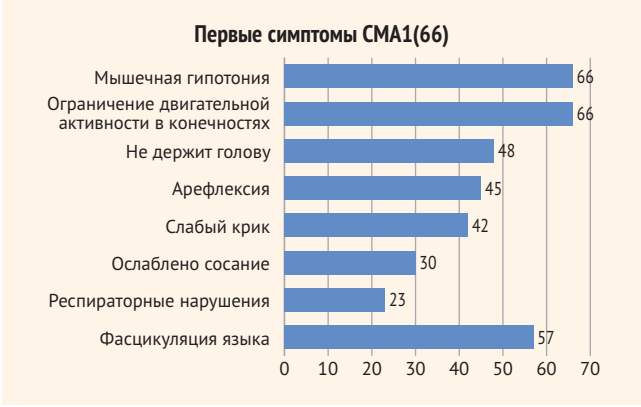


Рисунок 2. Частота встречаемости клинических симптомов СМА 2-го типа

Figure 2. Frequency of clinical symptoms of SMA type 2

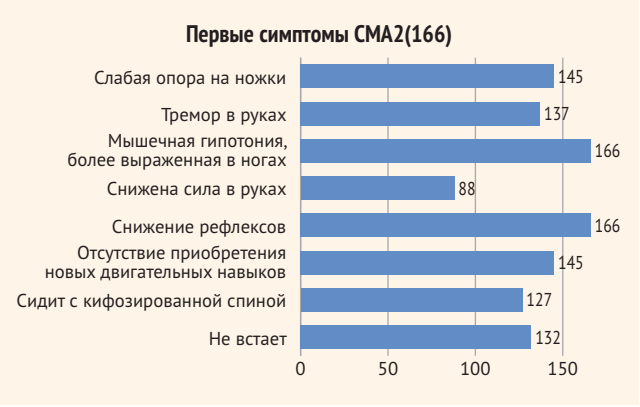


Рисунок 3. Частота встречаемости клинических симптомов СМА 3-го типа

Figure 3. Frequency of clinical symptoms of SMA type 3

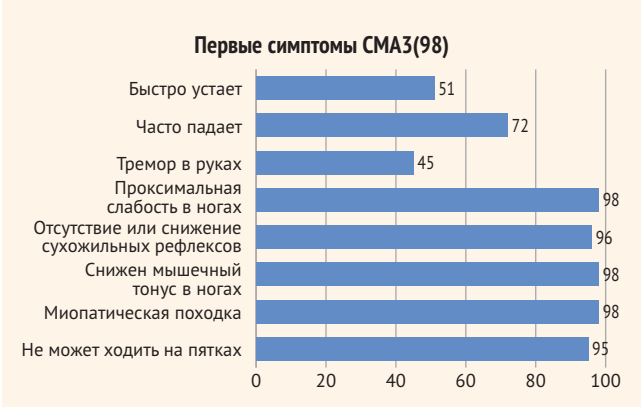
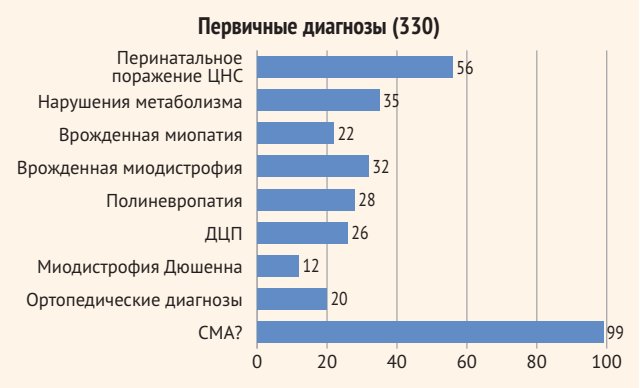


Рисунок 4. Первичные диагнозы, с которыми наблюдались дети со СМА

Figure 4. Initial diagnoses, which were used to follow up children with SMA



часто наблюдались в поликлинике с перинатальным поражением ЦНС с нарушениями мышечного тонуса (16,9%), с ортопедическими диагнозами (6%), с детским церебральным параличом (7,9%), болезнями нарушения метаболизма (10,6%), а также с другими формами нервно-мышечных заболеваний (28%) (миодистрофии, полиневропатии, врожденные миопатии).

Клинические симптомы и первые жалобы у пациентов со СМА 4-го типа мы не анализировали. По данным реестра фонда «Семьи СМА», можно отметить значимую задержку молекулярно-генетического диагноза, с момента появления первых жалоб она составила 11 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Спинальная мышечная атрофия – прогрессирующее заболевание, значительно ограничивающее двигательные возможности пациентов и влияющее на продолжительность жизни [1, 2, 30]. Новые методы лечения, направленные на увеличение продукции белка выживаемости мотонейронов, способствуют изменению траектории течения заболевания, улучшают прогноз заболевания [14–17]. Большинство данных свидетельствуют о том, что чем раньше начата терапия, тем выше эффективность лечения [31–33]. Ранняя диагностика имеет решающее значение для начала терапии и улучшения прогноза для пациентов [3–5, 26–29].

Систематические обзоры свидетельствуют о поздней постановке диагноза спинальной мышечной атрофии в разных центрах, значительная задержка диагноза у пациентов со СМА 2 и СМА 3 [23, 24, 31–33].

Результаты нашего исследования также показывают, что существует значительная задержка от появления первых признаков до окончательного диагноза, особенно для пациентов со СМА 2-го и 3-го типов, а также 4-го типа. Причиной задержки в диагностике является незнание первичных клинических симптомов, характерных для различных типов СМА. Часто клинические симптомы трактуются в пользу других заболеваний, сопровождающихся нарушением двигательного развития пациента. В то же время анализ показал, что временная задержка постановки диагноза «СМА» значительно уменьшилась за последнее время, начиная с 2019 г. Время постановки диагноза после появления первых симптомов сократилось для СМА 1-го типа на 2 мес., для СМА 2-го типа – с 28 мес. до 6 мес. В группах пациентов со СМА 3-го типа – с 5 лет до 6 мес. Такая разница во временном интервале по установке молекулярно-генетического диагноза объясняется доступностью ДНК-диагностики в последние годы, ранее многие пациенты были без подтвержденного генетического анализа. Уменьшение временных интервалов в постановке диагноза для пациентов со СМА 1-го типа и СМА 2-го типа можно объяснить лучшей осведомленностью врачей в связи с появлением патогенетического лечения, а также с улучшением доступности молекулярно-генетических анализов.

Причина поздней клинической диагностики спинальной мышечной атрофии 1-го типа часто связана с тяжестью состояния ребенка, сочетанием мышечной гипотонии с дыхательными нарушениями, что может быть проявлением различных неврологических состояний младенца. В процессе наблюдения за ребенком педиатры могут обратить внимание на специфичные симптомы, характерные для СМА 1-го типа: фасцикуляции языка, ульнарные установки кистей, наличие парадоксального дыхания (во время вдоха грудная клетка уменьшается в размере, а объем живота увеличивается), слабый крик, вялое сосание, утомляемость. Полезна оценка соотношения окружности головы и окружности груди, у пациентов со СМА 1-го типа, в связи со слабостью вдоха, окружность грудной клетки отстает в росте и постепенно формируется колоколообразная деформация грудной клетки.

У пациентов со СМА 2-го типа – первые жалобы родителей на слабую опору в ногах, а также отсутствие или замедленное приобретение навыков самостоятельного сидения, ползания и вставания. При наличии таких жалоб педиатры и неврологи при оценке неврологического статуса ребенка могут увидеть, помимо мышечной гипотонии и снижения сухожильных рефлексов, такой признак, как тремор в руках, более выраженный в пальцах рук, также можно увидеть фасцикуляции и концевые атрофии мышц языка.

Пациенты со СМА 3-го типа дольше всего остаются не диагностированными своевременно. Первые жалобы, которые появляются у пациентов, часто носят неспецифический характер и отражают двигательные нарушения, характерные для многих заболеваний, сопровождающихся нарушением походки и утомляемостью. Жалобы на изменение походки, частые падения, быструю утомляемость требуют углубленного обследования с проведением электронейромиографического исследования, нейрорадиологического исследования спинного мозга, оценки биохимических показателей, в частности креатинкиназы (КК). Наличие повышенного уровня креатинкиназы до 1500 Ед не должно смущать врача, и не исключает диагноза «спинальная мышечная атрофия» при наличии мышечной слабости, снижении рефлексов. При проведения дифференциального диагноза требуется провести ДНК-диагностику для исключения наличия мутации в гене *SMN1*.

Ограничения в исследовании

В настоящем исследовании имелись ограничения, характерные для ретроспективных исследований. Источник данных (реестр пациентов со СМА фонда «Семьи СМА») содержит данные анкетирования самих пациентов и их законных представителей с приложением молекулярно-генетического анализа, подтверждающего диагноз «СМА 5q». Сравниваемые две группы пациентов значительно отличаются по количеству и по составу. Группа пациентов, рожденных до 2019 г., особенно отличается по типам СМА, которые ставились пациентам в связи с малой осведомленностью врачей в классификации типов СМА. Это можно ретроспективно предположить по разбросу времени появления симптомов СМА в каждом типе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показали, что существует задержка в постановке клинического и молекулярно-генетического диагноза спинальной мышечной атрофии, что связано с недостаточной оценкой симптомов, характерных для разных типов спинальной мышечной атрофии, отсутствием настороженности в отношении спинальной мышечной атрофии. Несмотря на то что ситуация в сроках диагностики СМА с 2019 г. меняется, необходимо повышать осведомленность врачей первичного звена в умении выделять «красные флаги», характерные для спинальной мышечной атрофии. Кроме того, следует сохранять настороженность в отношении пациентов с неврологическими диагнозами, которые могут неверно устанавливаться у пациентов со СМА с целью проведения дифференциальной диагностики и молекулярно-генетического исключения СМА, в т.ч. ретроспективно. Программа расширенного неонатального скрининга в долгосрочном периоде будет значительно влиять на выявляемость СМА. Но в настоящее время у нас еще могут быть пациенты с поздним появлением начальных клинических симптомов.

Поступила / Received 26.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2024
Принята в печать / Accepted 18.11.2024

Список литературы / References

1. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:71. https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71.
2. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):443–452. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70061-3.
3. Воронин СВ, Захарова ЕЮ, Байдакова ГВ, Марахонов АВ, Щагина ОА, Рыжкова ОП и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2024;103(1):16–29. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29.
Voronin SV, Zakharova EYu, Baydakova GV, Marakhonov AV, Shchagina OA, Ryzhkova, OP et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2024;103(1):16–29. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29.
4. Глотов АС, Киселев АВ, Маретина МА, Щугарева ЛМ, Штыкалова СВ, Маслянюк НА и др. Итоги пилотного проекта по неонатальному скринингу спинальной мышечной атрофии в Санкт-Петербурге: организационные, диагностические и клинические аспекты. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2023;102(3):79–94. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-3-79-94.
Glotov AS, Kiselev AV, Maretina MA, Shchyugareva LM, Shtykalova SV, Maslyanyuk NA et al. Aftermath of the pilot project on neonatal screening for spinal muscular atrophy in the City of Saint Petersburg, Russia. Organizational, diagnostic and clinical aspect. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2024;103(1):16–29. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-3-79-94.
5. Efimova IYu, Zinchenko RA, Marakhonov AV, Balinova NV, Mikhalchuk KA, Shchagina OA et al. Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Based on the Results of a Large-Scale Pilot Project on 202,908 Newborns. *Pediatr Neurol*. 2024;156:147–154. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.04.015.
6. Zabnenkova VV, Dadali EL, Swarovskaya M, Zinchenko R, Polyakov AV. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. In: *American Society Human Genetic (ASHG 2016): Conference. October 2016*. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16245.60642.
7. Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Витковская ИП, Абрамов СИ, Оськов ЮИ, Стерликов СА. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению распространенности спинально-мышечной атрофии на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(4):298–316. https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00115.
Starodubov VI, Zelenova OV, Vitkovskaya IP, Abramov SI, Oskov YuI, Sterlikov SA. The first observational epidemiological study to determine the prevalence of spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(4):298–316. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00115.
8. Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(21):3877–3894. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2849-1.
9. Забненкова ВВ, Дадали ЕЛ, Поляков АВ. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечных атрофий I–IV типов. *Медицинская генетика.* 2011;10(5):15–21. Режим доступа: https://www.dnalab.ru/assets/images/publikacii/2011-1.pdf.
Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. The modifying factors influenced on the severity of spinal muscular atrophy, type I– IV. *Medical Genetics*. 2011;10(5):15–21. (In Russ.) Available at: https://www.dnalab.ru/assets/images/publikacii/2011-1.pdf.
10. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):208–215. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003.
11. Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH, Akutsu T, Takeshima Y, Wada H et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: Three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J Neurol.* 2002;249(9):1211–1219. https://doi.org/10.1007/s00415-002-0811-4.
12. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946–951. https://doi.org/10.1177/0883073807305673.
13. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):358–368. https://doi.org/10.1086/338627.
14. Servais L, Baranello G, Scoto M, Daron A, Oskoui M. Therapeutic interventions for spinal muscular atrophy: preclinical and early clinical development opportunities. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(5):519–527. https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1904889.
15. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med*. 2020;9(7):2222. https://doi.org/10.3390/jcm9072222.
16. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78(7):834–841. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272.
17. Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(11):1255–1262. https://doi.org/10.1007/s40265-019-01162-5.
18. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De Vivo DC. (eds.). *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach*. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2014. 1160 p. https://doi.org/10.1016/C2013-0-00077-1.
19. Salort-Campana E, Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr*. 2020;27(7S):7S23–7S28. https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30273-6.
20. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293–300. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002.
21. Pera MC, Coratti G, Berti B, D'Amico A, Sframeli M, Albamonte E et al. Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230677. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230677.
22. Bolaño Díaz CF, Morosini M, Chloca F, Mesa L, Jáuregui A, Pirra L et al. The difficult path to diagnosis of the patient with spinal muscular atrophy. *Arch. Argent Pediatr.* 2023;121(2):e202102542. https://doi.org/10.5546/aap.2021-02542.eng.
23. Шпилюкова ЮА, Илларионшкин СН. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. *Нервно-мышечные болезни*. 2022;12(4):37–45. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45.
Shpilyukova Yu.A., Illarioshkin S.N. Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2022;12(4):37–45. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45.
24. Влодавец ДВ, Щагина ОА, Поляков АВ, Куцев СИ. Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией. *Нервно-мышечные болезни*. 2024;14(3):54–71. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71.
Vlodavets DV, Shchagina OA, Polyakov AV, Kutsev SI. SMArt Retro study: a retrospective data analysis of the Russian registry of patients with spinal muscular atrophy. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2024;14(3):54–71. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71.

25. Артемьева СБ, Кузенкова ЛМ, Ильина ЕС, Курсакова ЮА, Колпакчи ЛМ, Сапего ЕЮ и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2020;10(3):35–41. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41.
Artemieva SB, Kuzenkova LM, Ilyina ES, Kursakova YuA, Kolpakchi LM, Sapego EYu et al. The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2020;10(3):35–41. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41.
26. Артемьева СБ, Шидловская ОА, Папина ЮО, Монахова АВ, Шулякова ИВ, Белоусова ЕД и др. Подходы к патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии у детей и новорожденных. *Нервно-мышечные болезни*. 2024;14(1):86–92. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92.
Artemyeva SB, Shidlovskaya OA, Papina YuO, Monakhova AV, Shulyakova IV, Belousova ED et al. Approaches to pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in children and newborns. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2024;14(1):86–92. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92.
27. Артемьева СБ, Папина ЮО, Шидловская ОА, Монахова АВ. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемногенабепарвовек) в реальной клинической практике в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2022;12(1):29–38. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38.
Artemyeva SB, Papina YuO, Shidlovskaya OA, Monakhova AV, Vlodavets DV. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2022;12(1):29–38. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38.
28. Ogino S, Leonard DG, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet*. 2002;110(4):301–307. https://doi.org/10.1002/ajmg.10425.
29. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(7):1608–1616. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33474.
30. Aponte Ribero V, Martí Y, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N et al. Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy: Motor Function, Scoliosis, and Contractures. *Neurology*. 2023;101(21):e2103–e2113. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207878.
31. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153–1161. https://doi.org/10.2147/TCRM.S172291.
32. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842–856. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007.
33. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):145–158. https://doi.org/10.3233/JND-180304.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.Б. Артемьева**
Концепция и дизайн исследования – **С.Б. Артемьева**
Написание текста – **С.Б. Артемьева**
Сбор и обработка материала – **Ю.О. Папина, О.Ю. Германенко**
Анализ материала – **С.Б. Артемьева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Svetlana B. Artemyeva**
Study concept and design – **Svetlana B. Artemyeva**
Text development – **Svetlana B. Artemyeva**
Collection and processing of material – **Yulia O. Papina, Olga Yu. Germanenko**
Material analysis – **Svetlana B. Artemyeva**

Информация об авторах:

Артемьева Светлана Брониславовна, к.м.н., заведующая детским психоневрологическим отделением №2, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; artemievasb@gmail.com
Папина Юлия Олеговна, врач-невролог детского психоневрологического отделения №2, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2
Германенко Ольга Юрьевна, директор, Благотворительный фонд «Семьи СМА»; 115408, Россия, Москва, ул. Борисовские Пруды, д. 48, корп. 2

Information about the authors:

Svetlana B. Artemyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Children's Neuropsychiatric Department No. 2, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; artemievasb@gmail.com
Yulia O. Papina, Neurologist of the children's Neuropsychiatric Department No. 2, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia
Olga Yu. Germanenko, Director, Charitable Foundation "SMA Families"; 48, Bldg. 2, Borisovskie Prudy St., Moscow, 115408, Russia

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-401

Оригинальная статья / Original article

Системная склеродермия, ассоциированная с легочной артериальной гипертензией: фокус на висцеральную форму болезни

Н.Н. Юдкина[1], https://orcid.org/0000-0001-8469-8423, natudkina@mail.ru

Т.И. Невретдинов[2], https://orcid.org/0009-0002-7761-1048, timur.nevretdinov@mail.ru

А.В. Волков[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1784-3699, sandyvlk@yahoo.com

[1] Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Системная склеродермия – заболевание соединительной ткани с развитием облитерирующей артериолопатии и активным фиброзообразованием как во внутренних органах, так и в коже. Легочная артериальная гипертензия – жизнеугрожающее проявление системной склеродермии, при поздней диагностике приводящее к летальному исходу. Поиск предикторов, а также ассоциированных фенотипов болезни может способствовать ранней диагностике и улучшению прогноза.

Цель. Охарактеризовать особенности висцеральной формы в сравнении с лимитированным вариантом у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией.

Материалы и методы. В исследование включены 14 пациентов с висцеральной и 63 – с лимитированной системной склеродермией, ассоциированной с легочной артериальной гипертензией. Диагноз системной склеродермии устанавливался на основании критериев EULAR 2013, легочная артериальная гипертензия верифицировалась при катетеризации сердца. У всех пациентов были исключены другие причины легочной гипертензии – заболевания сердца, легких, тромбофилии.

Результаты. Пациенты с висцеральной системной склеродермией были моложе (48 (35; 56) лет), чем с лимитированной (54 (49; 63) года), однако различия лишь приближались к достоверным (p = 0,057). У всех пациентов имелся синдром Рейно, при лимитированной системной склеродермии чаще отмечались дигитальные ишемические нарушения (41% в сравнении с 14%, p = 0,11). У большинства выявлялись антицентромерные антитела, антитела к топоизомеразе-I обнаружены только у двух пациентов с лимитированной системной склеродермией. Индекс тяжести был достоверно выше у пациентов с лимитированной системной склеродермией (p < 0,05). Проявления легочной артериальной гипертензии в обеих группах также совпадали. При исследовании центральной гемодинамики значимых различий не обнаружено. Медиана наблюдения составила 68 (39; 111) мес. Выживаемость также не различалась: при висцеральной системной склеродермии она составила 63 (40; 99) мес., при лимитированной – 69 (36; 116) мес.

Заключение. Сравнительный анализ продемонстрировал схожесть двух рассматриваемых фенотипов системной склеродермии, что предполагает универсальность подходов к ранней диагностике легочной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: системная склеродермия, легочная гипертензия, висцеральная системная склеродермия, синдром Рейно, антицентромерные антитела, телеангиэктазия, интерстициальные заболевания легких

Для цитирования: Юдкина НН, Невретдинов ТИ, Волков АВ. Системная склеродермия, ассоциированная с легочной артериальной гипертензией: фокус на висцеральную форму болезни. *Медицинский совет*. 2024;18(22):87–95. https://doi.org/10.21518/ms2024-401.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension: Focus on the visceral form of the disease

Natalia N. Yudkina[1], https://orcid.org/0000-0001-8469-8423, natudkina@mail.ru

Timur I. Nevretdinov[2], https://orcid.org/0009-0002-7761-1048, timur.nevretdinov@mail.ru

Alexander V. Volkov[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1784-3699, sandyvlk@yahoo.com

[1] Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

[2] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Systemic sclerosis is a connective tissue disease with the development of obliterating arteriolopathy and active fibrosis formation both in internal organs and in the skin. Pulmonary arterial hypertension is a life-threatening manifestation of systemic sclerosis, leading to death if diagnosed late. The search for predictors, as well as associated disease phenotypes, can facilitate early diagnosis and improve prognosis.

Aim. To characterize the features of the visceral form in comparison with the limited variant in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis.

© Юдкина НН, Невретдинов ТИ, Волков АВ, 2024

Materials and methods. 14 patients with visceral and 63 with a limited variant of systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension were studied. The diagnosis of systemic sclerosis was established based on the 2013 ACR-EULAR criteria; pulmonary arterial hypertension was verified by right heart catheterization. In all patients, other causes of pulmonary hypertension – heart disease, lung disease, thrombophilia were excluded.
Results. At the time of inclusion in the study, patients with visceral systemic sclerosis were younger (48 (35; 56) years) than those with limited systemic sclerosis (54 (49; 63) years, but the differences only approached significant (p = 0.057). All patients had the Raynaud's syndrome, with limited systemic sclerosis, digital ischemic disorders were more often observed (41% compared to 14%, p = 0.11). Anticentromere antibodies caused by pulmonary arterial hypertension predominated; antibodies to topoisomerase-I were detected only in two patients with limited systemic sclerosis. The severity index was significantly higher in patients with limited systemic sclerosis (p < 0.05). The clinical manifestations of pulmonary arterial hypertension in both groups were also the same. When studying central hemodynamics, no significant differences were found. The median follow-up of patients was 68 (39; 111) months. Survival also did not differ: with visceral systemic sclerosis it was 63 (40; 99) months, with limited systemic sclerosis – 69 (36; 116) months.
Conclusion. A comparative analysis demonstrated the similarity of the two systemic sclerosis phenotypes, which suggests the universality of approaches to the early diagnosis of pulmonary arterial hypertension.

Keywords: systemic sclerosis, pulmonary hypertension, scleroderma sine scleroderma, Raynaud's phenomenon, anticentromere antibodies, telangiectasia, interstitial lung diseases

For citation: Yudkina NN, Nevretdinov TI, Volkov AV. Systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension: Focus on the visceral form of the disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):87–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-401.

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

ВВЕДЕНИЕ

Системная склеродермия (ССД) – это заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, проявляющееся генерализованным поражением кожи и внутренних органов, в основе которого лежат поражение микроциркуляторного русла, иммунологические нарушения и отложение коллагена в тканях [1]. Отличительной особенностью ССД является существенная гетерогенность клинических проявлений, в связи с чем в 1988 г. группой экспертов было предложено классифицировать ССД по распространенности уплотнения кожи и характеру течения заболевания [2]. По типу поражения кожи выделяют лимитированную форму, когда уплотнение затрагивает дистальные отделы конечностей и (или) лицо; при диффузном варианте уплотнение кожи носит распространенный характер с вовлечением туловища. Наиболее часто при первом варианте течение ССД благоприятное, с медленным развитием заболевания, занимающим годы и десятилетия. При диффузной форме болезнь часто быстро прогрессирует с ранним поражением жизненно важных органов. Тем не менее не всех пациентов возможно классифицировать предлагаемым способом.

С середины прошлого века большое внимание уделяется висцеральной форме ССД, или ССД без склеродермы. Это наиболее редкий и трудно диагностируемый субтип ССД, часто не верифицируемый при жизни пациента. При таком варианте отсутствует клинически определяемое уплотнение кожи, но имеется синдром Рейно в сочетании с моно- или полиорганным поражением. Термин впервые был предложен G.P. Rodnan и R.H. Fennell Jr в 1962 г. [3], а самые ранние описания этого субтипа ССД принадлежат H.L. Abrams et al. [4]. В СССР висцеральную форму ССД в 1965 г. первой описала основоположник и создатель отечественной школы исследователей склеродермии Н.Г. Гусева [5, с. 249–250]. Тогда же ею был предложен термин «моноорганные склеродермические висцериты», включающий формы болезни без кожных проявлений и с поражением только одного органа или системы [5, с. 249–250]. Диагностика этого клинического варианта в те времена представляла определенные сложности и основывалась на клиническом опыте врача, однако первые классификационные критерии ССД, в которых основное значение придавалось индуративным изменениям кожи, не улучшили данную ситуацию [6]. Лишь введение в клиническую практику иммунологических исследований (обнаружение ССД-специфических аутоантител – как правило, к топоизомеразе-I и антицентромерных (АЦА)) и капилляроскопии позволило создать условия для разработки критериев, когда диагностика заболевания у пациентов без явных кожных изменений стала возможна [7].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – проявление ССД, патогенетически обусловленное поражением микроциркуляторного русла легких. Эндотелиальная дисфункция, являющаяся его причиной, приводит не только к ЛАГ, но и к другим признакам – синдрому Рейно, дигитальным рубчикам, язвочкам, некрозам, склеродермическому почечному кризу [8]. Значение ЛАГ для пациентов с ССД определяется стремительным прогрессированием, при естественном течении быстро приводящим к летальному исходу [9]. Это характерное отличие для ЛАГ при ССД распространяется и на пациентов, получающих ЛАГ-специфические препараты [9], прогноз в данном случае определяется ранним стартом терапии. Чаще всего ЛАГ развивается в исходе маломанифестных форм, в том числе при висцеральной ССД, хотя в отдельных случаях может обнаруживаться и у пациентов с диффузной формой [10].

В настоящее время опубликованы проспективные когортные исследования, посвященные висцеральной ССД, однако представленные в них данные противоречивы, что приводит к диагностической неопределенности. В имеющейся литературе мы не обнаружили работ, посвященных

диагностике, клиническим проявлениям и течению висцеральной ССД, ассоциированной с ЛАГ. Наше исследование поможет сформулировать некоторые важные суждения для клинической практики, а также для дальнейшего изучения патогенетических основ вариабельного распределения как кожного/висцерального фиброза, так и поражения микроциркуляции при всех формах и вариантах течения ССД.

Цель исследования – изучить особенности диагностики, клинические проявления и прогноз висцеральной ССД, ассоциированной с ЛАГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование состоит из двух частей: одномоментного (поперечного) и проспективного с оценкой выживаемости у 81 пациента с ЛАГ-ССД, диагноз которым был установлен в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой в 2009–2021 гг. Висцеральная ССД была диагностирована у 14 пациентов, лимитированный вариант – у 63, диффузный – у 4. В данной работе основной группой являлись пациенты с висцеральной формой, в группу сопоставления включались пациенты с лимитированным субтипом. За весь период наблюдения у пациентов представленных групп клиническая форма не менялась. Диагноз ССД устанавливался на основании данных обследования и классификационных критериев ССД 2013 г. [7]. Пациентам, включенным в исследование до 2013 г., диагноз ССД был дополнительно подтвержден.

Для статистического анализа признаков ССД, помимо пола и возраста, собирались анамнестические данные (длительность болезни с первых признаков синдрома Рейно, длительность от начала первого не-Рейно признака, время установления диагноза ССД), оценивалась клиническая картина ССД, кожный счет [11], данные лабораторных (общий анализ крови) и иммунологических (С-реактивный белок, антитела к топоизомеразе-I и АЦА) тестов. Также рассчитывался индексы активности [12] и тяжести [13].

Для диагностики ЛАГ всем пациентам проведено обследование согласно актуальным на момент включения Российским рекомендациям по диагностике и лечению ЛАГ [14–16]. Она верифицировалась чрезвенозной катетеризацией сердца при следующих показателях: среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление > 3 единиц Вуда. У всех пациентов были исключены другие причины легочной гипертензии (ЛГ): поражение левых отделов сердца, легких, тромбофилии. Пациенты с признаками сердечно-сосудистой коморбидности и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) по данным компьютерной томографии исключались из исследования.

Для статистического анализа проявлений ЛАГ изучались анамнестические данные (длительность от начала синдрома Рейно до первых клинических проявлений ЛАГ, длительность от начала первого не-Рейно синдрома до первых клинических проявлений ЛАГ, время до установления диагноза ЛАГ с момента ее первого симптома), функциональный класс (ФК) по NYHA и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) на момент включения в исследование, счет риска REVEAL [17], оценивалась клиническая картина ЛАГ, дистанция шестиминутного теста ходьбы (6-МТХ) с оценкой одышки по Боргу, лабораторные показатели (мочевая кислота и NT-proBNP), эхокардиографические признаки, связанные с неблагоприятным исходом, показатели функциональных легочных тестов – форсированная жизненная емкость легких, диффузионная способность легких и результаты чрезвенозной катетеризации сердца.

Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрической статистики (тест Манна – Уитни), результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q_1; Q_3). Выживаемость оценивалась методом Каплана – Майера. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено на заседании Комитета по этике при Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой №25 от 3 декабря 2015 г. Все участники исследования подписали информированные согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в *табл. 1*. Пациенты с висцеральной формой ССД были моложе, длительность заболевания у них была несколько меньше, однако различия не были достоверными.

Практически у всех пациентов имелся синдром Рейно, при этом в группе лимитированной ССД чаще отмечались дигитальные ишемические нарушения, различия приближались к достоверным. На момент включения в исследование пациенты не получали ЛАГ-специфическую терапию, поэтому распространенность сосудистых нарушений не связана с их приемом. Схожая тенденция отмечена при нарушении пигментации: среди пациентов с висцеральной формой ССД она отмечена только у двух. Уплотнение кожи различной степени выраженности с наличием сгибательных контрактур отмечено только у больных лимитированной ССД. Эти параметры были включены в характеристику пациентов, поскольку являются классическими проявлениями болезни, для более убедительной наглядности различий. Спектр склеродермических антител существенно не различался, преобладали АЦА, связанные с ЛАГ, антитела к топоизомеразе-I обнаружены только у двух пациентов с лимитированной ССД. Индекс тяжести оказался достоверно выше у пациентов с лимитированной ССД ($p < 0,05$), что связано с наличием уплотнения, индурации кожи и дигитальной ишемии.

При сравнении анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных данных, характеризующих ЛАГ, нами не было выявлено абсолютно никаких достоверных различий между исследуемыми группами (*табл. 2*).

Несмотря на некоторую разницу в длительности течения и большее время до постановки диагноза, ФК,

● ***Таблица 1.*** Характеристики системной склеродермии и ее различия в изучаемых группах
● ***Table 1.*** Characteristics of systemic scleroderma and its differences between the studied groups

Параметр	Висцеральная форма (n = 14)	Лимитированная форма (n = 63)	p
Возраст, лет	48 (35; 56)	54 (49; 63)	нд
Женский пол, n (%)	12 (86)	60 (95)	нд
Длительность ССД с начала синдрома Рейно, мес.	133 (87; 248)	179 (98; 265)	нд
Длительность ССД с первого не-Рейно симптома, мес.	79 (49; 113)	100 (60; 185)	нд
Время до установления диагноза ССД, мес.	113 (63; 240)	125 (70; 240)	нд
Синдром Рейно, n (%)	13 (93)	63 (100)	нд
Дигитальные язвочки/рубчики, n (%)	2 (14)	26 (41)	нд
Остеолиз, n (%)	2 (14)	11 (18)	нд
Кальциноз, n (%)	3 (21)	13 (21)	нд
Нарушение пигментации, n (%)	2 (14)	28 (44)	нд
Телеангиэктазии, n (%)	10 (71)	60 (95)	нд
Склеродактилия, n (%)	0	34 (54)	0,001
Плотный отек пальцев, n (%)	0	29 (46)	0,001
Кожный счет	0	4 (2; 6)	0,001
Артриты, n (%)	0	3 (5)	нд
Сгибательные контрактуры, n (%)	0	32 (51)	0,001
Гипотония пищевода, n (%)	10 (71)	62 (98)	нд
Гемоглобин, г/л	141 (121; 154)	134 (124; 147)	нд
Лейкоциты, $\times 10^9$	8,1 (7,0; 9,0)	6,9 (5,4; 8,6)	нд
Тромбоциты, $\times 10^9$	275 (211; 320)	225 (180; 290)	нд
СОЭ, мм/ч	10 (2; 20)	11 (6; 30)	нд
СРБ, мг/дл	4,7 (3,1; 8,0)	4,1 (1,2; 9,3)	нд
АЦА, n (%)	7 (50)	44 (70)	нд
Anti-Scl-70, n (%)	0	2 (3)	нд
Индекс активности	2,5 (1,5; 3,0)	2,5 (1,0; 3,0)	нд
Индекс тяжести	5 (4; 7)	7 (5; 10)	0,04

Примечание. ССД – системная склеродермия; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЦА – антицентромерные антитела; Anti-Scl-70 – антитела к топоизомеразе-I (против Scl-70); нд – различия не достоверны (p > 0,05).

● ***Таблица 2.*** Характеристики легочной артериальной гипертензии в изучаемых группах пациентов
● ***Table 2.*** Characteristics of pulmonary arterial hypertension in the studied groups of patients

Параметр	Висцеральная форма (n = 14)	Лимитированная форма (n = 63)	p
Длительность с начала синдрома Рейно до ЛАГ, мес.	104 (46; 234)	144 (60; 260)	нд
Длительность с первого не-Рейно симптома до ЛАГ, мес.	77 (12; 98)	61 (26; 155)	нд
Время установлени диагноза ЛАГ от ее первого симптома, мес.	30 (16; 47)	19 (10; 46)	нд
ФК на момент установления диагноза ЛАГ	3 (2; 4)	3 (2; 3)	нд
Признаки ХСН на момент установления диагноза ЛАГ	12 (86)	46 (73)	нд
Время от постановки диагноза ССД до верификации ЛАГ, дней	10 (0; 131)	93 (3; 1804)	нд
Счет риска ЛАГ (REVEAL)	11 (8; 15)	10 (8; 13)	нд
Одышка, n (%)	14 (100)	62 (98)	нд
Обмороки, n (%)	2 (14)	5 (8)	нд
Отеки, n (%)	5 (36)	30 (48)	нд
6-МТХ, м	340 (35; 471)	376 (256; 409)	нд
Шкала Борга	4,5 (3,0; 8,0)	4,0 (3,0; 5,0)	нд
Мочевая кислота, мкмоль/л	466 (352; 607)	439 (355; 536)	нд
NT-proBNP, пг/мл	2671 (621; 5008)	1152 (313; 3886)	нд
Эхокардиография:			
• площадь правого предсердия, $см^2$	24,0 (21,7; 26,3)	22,8 (18,6; 31,1)	нд
• выпот в перикарде	14 (100)	45 (72)	нд
• TAPSE/СДЛА	0,14 (0,13; 0,26)	0,17 (0,13; 0,29)	нд
Катетеризация:			
• ДПП, мм рт. ст.	7 (5; 17)	6 (4; 11)	нд
• срДЛА, мм рт. ст.	50 (45; 57)	51 (42; 56)	нд
• ДЗЛА, мм рт. ст.	11 (7; 13)	8 (5; 10)	нд
• СВ, л/мин	4,2 (2,8; 5,6)	4,3 (3,5; 5,5)	нд
• ЛСС, единицы Вуда	9,0 (6,7; 11,7)	10,2 (6,7; 12,6)	нд
ФЖЕЛ, %	104 (88; 110)	96 (87; 106)	нд
ДСЛ, %	51 (29; 60)	45 (34; 56)	нд

Примечание. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ССД – системная склеродермия; 6-МТХ – дистанция шестиминутного теста ходьбы; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДПП – давление в правом предсердии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; нд – различия не достоверны.

признаки ХСН на момент постановки диагноза и счет риска ЛАГ не различались. Клинические проявления ЛАГ в обеих группах также совпадали. У пациентов с висцеральной формой несколько меньшей оказалась дистанция 6-МТХ, выше уровень мочевой кислоты и NT-proBNP. По данным эхокардиографии, выпот в полости перикарда обнаружен у всех пациентов с висцеральной ССД, в то время как площадь правого предсердия была незначительно меньше в группе с лимитированной ССД. При исследовании центральной гемодинамики значимых различий не обнаружено. Легочные объемы были в пределах

нормы у всех пациентов, в то же время нарушения диффузионной способности легких были выраженными (*табл. 2*).

Медиана наблюдения пациентов составила 68 (39; 111) мес. За это время эволюции клинической формы и большей части проявлений ССД не отмечено. Проанализирована выживаемость включенных в исследование пациентов. В группе с висцеральной ССД она равнялась 63 (40; 99) мес., с лимитированной – 69 (36; 116) мес., различия не достоверны (*рисунок*). К моменту окончания исследования в группе висцеральной ССД умерли 11 чел. (79%), лимитированной – 41 (63%).

Нами не проводился регрессионный анализ для выявления признаков, сопряженных с какой-либо клинической формой ССД, поскольку различия между группами были незначительными, что подтверждает нашу гипотезу о клинической, иммунологической и прогностической схожести двух рассматриваемых субтипов ССД.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛАГ – жизнеугрожающее проявление ССД. Изучение этой проблемы направлено как на поиск новых патогенетических механизмов, так и на выявление клинических ассоциаций, являющихся не только диагностическими моделями, но и факторами прогноза. Особым вариантом ССД, склонным к развитию ЛАГ, является висцеральная форма, или, как ее называют англоязычные авторы, склеродермия без склеродермы. Еще в середине прошлого века Н.Г. Гусева описала этот субтип в книге «Коллагенозы», в которой уже тогда было отмечено, что этот клинический вариант ССД «как бы подчеркивает известный антагонизм или, во всяком случае, отсутствие параллелизма между выраженностью висцеральных и периферических проявлений болезни» [5, с. 249–250], что можно транслировать и на модель ЛАГ-ССД в целом.

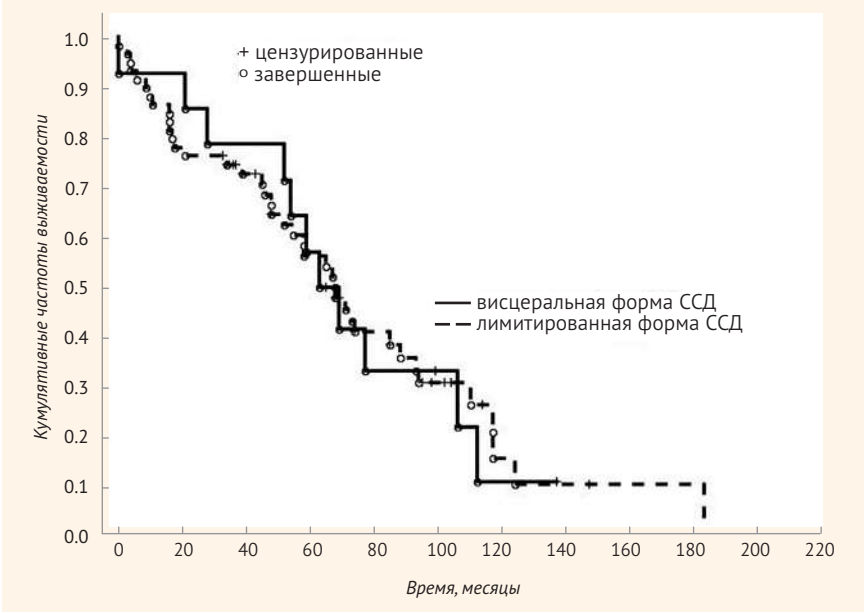
До внедрения классификационных критериев ССД 2013 г. и иммунологических тестов в обязательные этапы диагностики ЛГ предположительно у существенной доли пациентов системное заболевание не было распознано. Как указывает L. Cavagna et al., среди пациентов с ЛАГ сохраняется высокая частота неверифицированных случаев ССД, особенно когда кожные проявления минимальны или отсутствуют [18]. Имеющийся у таких пациентов синдром Рейно может быть истолкован неверно (акроцианоз), или не осуществлена его дифференциальная диагностика, включающая обязательные иммунологические тесты и капилляроскопию. Дефекты в сборе анамнеза тоже играют значительную роль, поскольку длительный период изолированного синдрома Рейно может быть неверно интерпретирован как врачом, так и пациентом. В отсутствие внимательного осмотра (поиск телеангиэктазий, дигитальных ишемических нарушений) и привлечения дополнительных методов обследования (капилляроскопии и определения склеродермических специфических антител) дебют ССД будет пропущен и не создадутся оптимальные условия для верификации ЛАГ на ранних стадиях. Схожие результаты получены в нашем исследовании, когда у половины пациентов диагностика ЛАГ и ССД осуществлялась практически одновременно (разница составила 10 дней), при этом длительность от дебюта синдрома Рейно и первого не-Рейно симптома была существенной и достоверно не различалась в сравнении с лимитированной формой (*табл. 2*).

Интересен вопрос о концепции течения ССД на этапе до развития ЛАГ как медленно прогрессирующего хронического варианта болезни, реализуемого у пациентов с отсутствием или минимальной выраженностью фиброзных изменений. Ошибочной является трактовка быстрого развития симптомов ЛАГ (преимущественно за счет ХСН) как перехода хронического течения в быстропрогрессирующее, которым в данном случае является ЛАГ, что имеет формальное выражение в стратификации ее риска, в то время как ССД остается хронической. В нашей когорте пациентов ФК и счет риска неблагоприятных исходов на момент постановки диагноза в исследуемых группах не различались, при том что время до катетеризации от первых симптомов ЛАГ было несколько больше (медиана 30 мес.), чем в группе лимитированной ССД (*табл. 2*).

Как сообщалось ранее, висцеральная форма ССД, или склеродермия без склеродермы, впервые была описана H.L. Abrams et al. в 1954 г. [4]. До 2000-х гг. публиковались описания отдельных клинических случаев, а после стали появляться работы, посвященные особенностям этого клинического фенотипа (*табл. 3*) [19–26].

● ***Рисунок.*** Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией / системной склеродермией в зависимости от клинической формы

● ***Figure.*** Survival rates in patients with pulmonary arterial hypertension / systemic scleroderma according to the clinical form



ССД – системная склеродермия.

● ***Таблица 3.*** Литературные данные о висцеральной системной склеродермии
● ***Таблица 3.*** Literature review on visceral systemic scleroderma

Публикация	Висцеральная форма / все пациенты, n (%)	Возраст, лет	Длительность заболевания, лет	Ишемические нарушения, %	Поражение легких, %	Иммунологические маркеры, %
H. Poormoghim et al. [19]	48/556 (8,6)	–	18,6	60	ИЗЛ: 39 ЛАГ: 23	Scl-70: 6 АЦА: 31
N. Hunzelmann et al. [20]	22/1483 (1,4)	56	11,4	33	ИЗЛ: 59 ЛАГ: 14	Scl-70: 10 АЦА: 35
C.P. Simeón-Aznar et al. [21]	67/916 (7,3)	53,2	8,3	15	ИЗЛ: 39 ЛАГ: 25	Scl-70: 10 АЦА: 42
R.G. Marangoni et al. [22]	79/947 (8,3)	46,1	4,3	24	ИЗЛ: 57 ЛАГ: 23	Scl-70: 8 АЦА: 42
S. Diab et al. [23]	27/1417 (1,9)	56,4	11,2	30	ИЗЛ: 26 ЛАГ: 12	Scl-70: 17 АЦА: 60
C. Tolosa-Vilella et al. [24]	118/1326 (8,9)	50	7,6	16	ИЗЛ: 28 ЛАГ: 26	Scl-70: 13 АЦА: 47
R. De Angelis et al. [25]	61/1808 3,4	55,8	3	26	ИЗЛ: 38 ЛАГ: 6	Scl-70: 12 АЦА: 79
A. Lescoat et al. [26]	376/4263 (8,8)	55,3	–	28	ИЗЛ: 50 ЛАГ: 15*	Scl-70: – АЦА: 62

Примечание. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; АЦА – антицентромерные антитела.
* По данным эхокардиографии.

В исследовании H. Poormoghim et al. [19] среди 556 больных ССД 8,6% имели висцеральную форму. Демографические данные, клиническая картина, иммунологические особенности и прогноз у них были схожи с таковыми при лимитированной форме ССД. В несколько раз меньшей оказалась распространенность обсуждаемого субтипа в немецком регистре пациентов с ССД (из 1483 только у 22 отсутствовало клинически явное уплотнение кожи), тем не менее авторы выявили аналогичную тенденцию [20]. В то же время 67 больных ССД без склеродермы из регистра Испании и 79 – из базы данных бразильских ревматологов отличались от таковых с лимитированной формой более частым вовлечением в процесс сердца и меньшей встречаемостью телеангиэктазий, частота выявляемости субтипа без уплотнения кожи составила 7,3 и 8,3% соответственно [21, 22].

При анализе представленных в публикациях данных обнаружены и другие противоречия. S.P. Toya и G.E. Tzelepis в анализе 2009 г. 108 опубликованных ранее случаев обнаружили, что встречаемость антител к топоизомеразе-I, известных своей высокой ассоциацией с диффузной формой ССД, приравнивалась по частоте к АЦА [27]. Мы не внесли эту публикацию в подробный анализ (*табл. 3*), поскольку она больше соответствует обзору литературы, нежели оригинальному исследованию. Можно предположить, что представленные результаты связаны с включением в изучаемую группу пациентов с маленькой длительностью наблюдения, когда лимитированный или диффузный субтип еще не сформировался. В ряде публикаций описаны случаи трансформации висцеральной формы в лимитированную, зарегистрированные в ходе наблюдения, хотя исключить медленное развитие фиброза или клинически не выраженное уплотнение кожи невозможно [19, 21, 22].

С этой позиции большой интерес представляет исследование S. Diab et al. [23], в котором в ходе проспективного 9-летнего наблюдения обнаруживались пациенты с переходом из одной формы в другую. В это многоцентровое исследование были включены 1417 больных ССД, и на момент первого визита у 57 из них форма была определена как висцеральная. Через 1,9 (1,0; 3,0) года проспективного наблюдения у 30 из них уплотнение кожи стало явным и они были реклассифицированы как пациенты с лимитированной ССД. Таким образом, истинная распространенность висцеральной ССД в данной когорте равнялась 1,9% (*табл. 3*). Сопоставление этих пациентов с лимитированными вариантами ССД не выявило различий в возрасте, продолжительности заболевания, клинические проявления также отличались мало. У пациентов с лимитированным поражением кожи чаще определялся синдром Рейно, дигитальные ишемические нарушения, кальциноз, телеангиэктазии, гипотония пищевода и симптомы поражения кишечника, артриты и миозит. В спектре антиядерных антител в обеих группах преобладали АЦА, что совпадает с результатами нашего и большинства других исследований. C. Tolosa-Vilella et al. [24] также показали достоверно меньшее число язв у пациентов с висцеральной ССД, а также отсутствие связи их развития с ЛАГ и склеродермическим почечным кризом. Это заключение схоже с нашими результатами, в том числе опубликованными ранее [28]. Генерализация сосудистого синдрома, развитие тяжелых язв и некрозов возможны лишь при наличии распространенных индуративных изменений кожи. Данная особенность свидетельствует о вариативном влиянии патогенетических путей ССД на развитие клинических симптомов, что делает невозможным примитивное распределение проявлений ССД на исключительно фиброзные, сосудистые или воспалительные, влияя в том числе на терапевтические подходы.

В сообщении R. De Angelis et al. собраны данные о 1808 пациентах с ССД из итальянского регистра Systemic sclerosis PROgress INvestiGation (SPRING) [25].

Висцеральная форма определялась по отсутствию кожного склероза и (или) отечности пальцев и была верифицирована только у 61 (3,4%) пациента. Исследование показало, что висцеральная форма отличается большей продолжительностью синдрома Рейно, низкой долей дигитальных рубчиков и периферических микрососудистых нарушений, а также повышенной АЦА-позитивностью. В этой группе ЛАГ была верифицирована только у 3 (5,9%) пациентов.

Еще одно крупное исследование, претендующее на экспертное, основано на международной базе данных EUSTAR. ССД без склеродермы определялась по отсутствию фиброза кожи (кожный счет = 0 и отсутствие склеродактилии) при всех доступных посещениях [26]. Среди 4263 пациентов, соответствующих критериям включения, 376 (8,8%) были классифицированы как пациенты с висцеральной формой. Однако среди них у 40,3% был отек пальцев, что принято относить к поражению кожи [7], – такие расхождения часто встречаются в этом источнике публикаций. У пациентов с ССД без склеродермы наблюдалась меньшая распространенность предшествующих или текущих язв пальцев (28,2% против 53,1% при лимитированной ($p < 0,001$) и 68,3% при диффузной ($p < 0,001$)), артритов (16,9% против 24,3% при лимитированной ($p < 0,01$) и 30,8% при диффузной ($p < 0,0001$)), а также признаков ЛГ на эхокардиограмме (15,2% против 23,9% при лимитированной ($P < 0,01$) и 28,7% при диффузной ($p < 0,0001$)). Несмотря на одинаковую длительность, активность заболевания при контрольном визите (по индексу активности заболевания EScSG 2001 и 2016 гг.) была ниже при висцеральной по сравнению с лимитированной и диффузной формами, что созвучно нашим результатам.

Напротив, распространенность ИЗЛ была почти одинаковой (49,8 и 57,1% ($P = 0,03$)), но значительно выше при диффузной (75,0%, $p < 0,0001$). Это объясняется имеющейся связью с включенными в группу висцеральной ССД пациентами с отеком пальцев, которые, по сути, являются лимитированными по кожному синдрому. АЦА чаще были позитивными при висцеральной (61,7%), чем при лимитированной (41,9%, $p < 0,0001$) и диффузной ССД (16,3% $p < 0,0001$), тогда как противоположное распределение наблюдалось для антител Scl-70. Единственным независимым фактором возникновения фиброза кожи была положительная реакция на антитела к топоизомеразе-I (отношение шансов 3,078; 95%-й доверительный интервал 1,227–7,725; $p = 0,02$). Таким образом, авторы данной публикации смешивают понятие клинической формы с развитием заболевания и процессом формирования субтипа, движение которого, кстати, возможно в обе стороны. Выживаемость пациентов с висцеральной ССД в этой публикации была значительно выше по сравнению с пациентами с лимитированной ($p < 0,05$) и диффузной ($p < 0,0001$). Еще одной особенностью данного регистра является практически полное отсутствие пациентов с ЛАГ, поскольку за рубежом этим состоянием занимаются преимущественно пульмонологи и кардиологи [29].

Важным вопросом является распространенность ЛАГ в обсуждаемом субтипе ССД. По имеющимся опубликованным исследованиям, рассмотренным выше и представленным в *табл. 3*, частота ЛАГ варьировала от 6 до 26%. При этом есть определенная закономерность между длительностью наблюдения и частотой ЛАГ, к примеру, по данным R. De Angelis et al., где за 3 года ЛАГ развилась приблизительно у 6%, в отличие от результатов исследования H. Poormoghim et al., где при длительности наблюдения 18,6 года ЛАГ выявлялась у 23% пациентов. Хорошо известно, что ЛАГ чаще всего является поздним проявлением ССД.

При анализе опубликованных в настоящее время данных регистров ЛАГ при характеристике пациентов с ССД (если такая имеется) выделяют лишь два варианта – диффузный и лимитированный [30–35], что обусловлено низкой вовлеченностью ревматологов в эту проблему [29]. Еще одна современная тенденция в классификации ЛГ при ССД – к увеличению доли пациентов с диффузным поражением кожи [36]. Причиной подобной ошибки является диагностика прекапиллярной ЛАГ у пациентов с ИЗЛ, имеющих ЛГ как осложнение, так как это висцеральное проявление ССД более характерно для диффузной клинической формы [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш анализ двух субтипов пациентов позволил актуализировать фенотип ЛАГ при висцеральной форме ССД, который в первую очередь характеризуется продолжительным периодом изолированного синдрома Рейно, снижением частоты периферических сосудистых нарушений, в том числе ишемического характера, и позитивностью по АЦА. Сравнительный анализ характеристик как ССД, так и ЛАГ демонстрирует схожесть проявлений, прогностических знаков и собственно выживаемости, несмотря на отсутствие классических для заболевания явлений фиброза. Наше исследование не обнаружило связи выраженности ЛАГ и периферических сосудистых нарушений, что свидетельствует об отсутствии параллелизма выраженности висцеральных и периферических проявлений болезни, а также о вариабельном распределении патогенетических механизмов микроциркуляторных нарушений, воспаления и фиброза, которые необходимо учитывать при решении диагностических и терапевтических задач.

Поступила / Received 25.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2024
Принята в печать / Accepted 16.09.2024

Список литературы / References

1. Гусева НГ. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(2):10–14. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/734.
Guseva NG. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):10–14. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/734.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202–205. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361530/.
3. Rodnan GP, Fennell RH Jr. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma. *JAMA*. 1962;180(8):665–670. https://doi.org/10.1001/jama.1962.03050210027006.

4. Abrams HL, Carnes WH, Eaton J. Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel. *AMA Arch Intern Med.* 1954;94(1):61–81. https://doi.org/10.1001/archinte.1954.00250010067006.
5. Тареев ЕМ, Виноградова ОМ, Насонова ВА, Гусева НГ. *Коллагенозы.* М.: Медицина; 1965.
6. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581–590. https://doi.org/10.1002/art.1780230510.
7. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747–1755. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424.
8. Волков АВ, Мач ЭС, Гусева НГ. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии – клинико-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив.* 2008;80(10):68–71. Режим доступа: https://elibrary.ru/kftudr.
   Volkov AV, Mach ES, Guseva NG. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis – clinicopathogenetic correlations. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2008;80(10):68–71. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/kftudr.
9. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН, Данилов НМ, Глухова СИ, Гусева НГ и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив.* 2012;84(5):24–28. Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31020.
   Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, Danilov NM, Glukhova SI, Guseva NG et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2012;84(5):24–28. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31020.
10. Юдкина НН, Валеева ЭГ, Таран ИН, Николаева ЕВ, Парамонов ВМ, Курмуков ИА и др. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии.* 2016;13(2):65–72. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/sistemnye-gipertenzii/sg2016/sg2016_2/legochnaya-arterialnaya-gipertenziya-assotsiirovannaya-s-sistemnoy-sklerodermiey-i-idiopaticheskaya-/.
    Yudkina NN, Valeeva EG, Taran IN, Nikolaeva EV, Paramonov VM, Kurmukov IA et al. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Systemic Hypertension.* 2016;13(2):65–72. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/sistemnye-gipertenzii/sg2016/sg2016_2/legochnaya-arterialnaya-gipertenziya-assotsiirovannaya-s-sistemnoy-sklerodermiey-i-idiopaticheskaya-/.
11. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1281–1285. Available at: https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/inter-and-intraobserver-variability-of-total-skin-thickness-score-3.
12. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(6):592–598. https://doi.org/10.1136/ard.60.6.592.
13. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999;26(10):2159–2167. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529133/.
14. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Арутюнов ГП, Волков АВ, Мартынюк ТВ, Наконечников СН, Привалова ЕВ. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007;6(6-2):1–20.
    Chazova IE, Avdeev SN, Arutyunov GP, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Privalova EV. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007;6(6-2):1–20. (In Russ.).
15. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА, Волков АВ, Мартынюк ТВ, Наконечников СН. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертонии. *Терапевтический архив.* 2014;86(9):4–23. Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31535.
    Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martyniuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;86(9):4–23. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31535.
16. Авдеев СН, Барбараш ОЛ, Баутин АЕ, Волков АВ, Веселова ТН, Галявич АС и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4683. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683.
    Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4683. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683.
17. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141(2):354–362. https://doi.org/10.1378/chest.11-0676.
18. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scirè CA, Guzzafame E, Scelsi L et al. Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine.* 2016;95(39):e4827. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004827.
19. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2000;43(2):444–451. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:2%3C444::aid-anr27%3E3.0.co;2-g.
20. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology.* 2008;47(8):1185–1192. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken179.
21. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):789–800. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.10.004.
22. Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Yoshinari NH, Marques-Neto JF, Sampaio-Barros PD. Systemic sclerosis sine scleroderma: distinct features in a large Brazilian cohort. *Rheumatology).* 2013;52(8):1520–1524. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket163.
23. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, Khalidi N. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2179–2185. https://doi.org/10.3899/jrheum.140236.
24. Tolosa-Vilella C, Morera-Morales ML, Simeón-Aznar CP, Marí-Alfonso B, Colunga-Arguelles D, Callejas Rubio JL et al. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):200–208. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.04.007.
25. De Angelis R, Ferri C, Giuggioli D, Bajocchi G, Dagna L, Bellando-Randone S et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: clinical and serological features and relationship with other cutaneous subsets in a large series of patients from the national registry 'SPRING' of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open.* 2023;9(1):e002890. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002890.
26. Lescoat A, Huang S, Carreira PE, Siegert E, de Vries-Bouwstra J, Distler JHW et al. Cutaneous Manifestations, Clinical Characteristics, and Prognosis of Patients With Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: Data From the International EUSTAR Database. *JAMA Dermatol.* 2023;159(8):837–847. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.1729.
27. Toya SP, Tzelepis GE. The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing on cardiopulmonary complications. *Rheumatol Int.* 2009;29(8):861–868. https://doi.org/10.1007/s00296-009-0878-7.
28. Юдкина НН, Николаева ЕВ, Мартынюк ТВ, Волков АВ. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник.* 2017;12(4):66–75. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologicheskij-vestnik/2017/4/.
    Yudkina NN, Nikolaeva EV, Martynyuk TV, Volkov AV. The clinical subtype of systemic sclerosis, associated with pulmonary arterial hypertension. *Russian Cardiology Bulletin.* 2017;12(4):66–75. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologicheskij-vestnik/2017/4/.
29. Small M, Perchenet L, Bennett A, Linder J. The diagnostic journey of pulmonary arterial hypertension patients: results from a multinational real-world survey. *Ther Adv Respir Dis.* 2024;18. https://doi.org/10.1177/17534666231218886.
30. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2290–2298. https://doi.org/10.3899/jrheum.100245.
31. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):134. https://doi.org/10.1186/s12890-016-0296-z.
32. Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol.* 2008;35(2):244–250. Available at: https://www.jrheum.org/content/35/2/244.long.

33. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012;142(2):448–456. https://doi.org/10.1378/chest.11-1460.
34. Distler O, Ofner C, Huscher D, Jordan S, Ulrich S, Stähler G et al. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(4):1139–1146. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead360.
35. DesJardin JT, Kime N, Kolaitis NA, Kronmal RA, Lammi MR, Mathai SC et al. Investigating the "sex paradox" in pulmonary arterial hypertension: Results from the Pulmonary Hypertension Association Registry (PHAR). *J Heart Lung Transplant.* 2024;43(6):901–910. https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.02.004.
36. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102713. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102713.
37. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437–2444. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11 < 2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.В. Волков**
Концепция и дизайн исследования – **А.В. Волков**
Написание текста – **Н.Н. Юдкина, А.В. Волков**
Сбор и обработка материала – **Н.Н. Юдкина, Т.И. Невретдинов**
Обзор литературы – **Н.Н. Юдкина, Т.И. Невретдинов**
Анализ материала – **Н.Н. Юдкина, Т.И. Невретдинов**
Статистическая обработка – **А.В. Волков**
Редактирование – **А.В. Волков**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Волков**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexander V. Volkov**
Study concept and design – **Alexander V. Volkov**
Text development – **Natalia N. Yudkina, Alexander V. Volkov**
Collection and processing of material – **Natalia N. Yudkina, Timur I. Nevretdinov**
Literature review – **Natalia N. Yudkina, Timur I. Nevretdinov**
Material analysis – **Natalia N. Yudkina, Timur I. Nevretdinov**
Statistical processing – **Alexander V. Volkov**
Editing – **Alexander V. Volkov**
Approval of the final version of the article – **Alexander V. Volkov**

Информация об авторах:

Юдкина Наталья Николаевна, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; natudkina@mail.ru
Невретдинов Тимур Ильдарович, студент, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; timur.nevretdinov@mail.ru
Волков Александр Витальевич, к.м.н., заведующий лабораторией, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; sandyvlk@yahoo.com

Information about the authors:

Natalia N. Yudkina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; natudkina@mail.ru
Timur I. Nevretdinov, Student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; timur.nevretdinov@mail.ru
Alexander V. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; sandyvlk@yahoo.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-535

Обзорная статья / Review article

Плейотропные эффекты терапии остеоартрита

Ю.С. Филатова✉, https://orcid.org/0000-0003-3024-9483, y. s.filatova@mail.ru
Н.В. Яльцева, https://orcid.org/0000-0001-7834-0775, yaltzewa@yandex.ru
Е.А. Леонтьева, https://orcid.org/0000-0002-7979-1313, eleo@ysmu.ru
Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме
В статье обсуждается проблема остеоартрита, роста его распространенности и высокой коморбидности. Приводятся данные о влиянии остеоартрита на течение коморбидных состояний, а также ряда распространенных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, на развитие остеоартрита. В вопросах терапии приводятся данные об эффективности использования глюкозамина, хондроитина сульфата и диацереина. В статье рассматриваются результаты исследований, продемонстрировавшие плейотропные свойства этих молекул. Так, к самым важным плейотропным эффектам глюкозамина можно отнести профилактическую роль в развитии атеросклероза, влияние на снижение риска общих сердечно-сосудистых событий на 15% и отдельных сердечно-сосудистых событий на 9–22%. Также прием глюкозамина связан со снижением риска развития рака легких и смертности от рака легких. Результаты крупных когортных исследований продемонстрировали, что употребление глюкозамина было связано со снижением риска развития СД2 на 17%, а также с более низким риском развития подагры и деменции у женщин. Применение хондроитина сульфата увеличивало минеральную плотность костной ткани крыс с сахарным диабетом, а также облегчало симптомы гипергликемии, полидипсии и полифагии, вызванные диабетом, у крыс. Также в статье приводятся результаты исследования, продемонстрировавшие значительное ингибирование развития опухоли ксенотрансплантата HCT-116 у мышей посредством подавления пролиферации и индукции апоптоза на фоне приема хондроитина сульфата. В других исследованиях он продемонстрировал способность снижать окислительный стресс и увеличивать количество антиоксидантов, которые важны для нейрорегенерации. Применение диацереина способствует увеличению секреции инсулина и улучшению метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Таким образом, регулярный прием глюкозамина, хондроитина сульфата и диацереина может влиять на коморбидные состояния, улучшая их течение, а также снижать сердечно-сосудистые риски.

Ключевые слова: остеоартрит, терапия, плейотропные эффекты, глюкозамин, хондроитина сульфат, диацереин

Для цитирования: Филатова ЮС, Яльцева НВ, Леонтьева ЕА. Плейотропные эффекты терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2024;18(22):96–104. https://doi.org/10.21518/ms2024-535.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pleiotropic effects of osteoarthritis therapy

Yulia S. Filatova✉, https://orcid.org/0000-0003-3024-9483, y. s.filatova@mail.ru
Natalya V. Yaltseva, https://orcid.org/0000-0001-7834-0775, yaltzewa@yandex.ru
Elena A. Leontieva, https://orcid.org/0000-0002-7979-1313, eleo@ysmu.ru
Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract
The article discusses the problem of osteoarthritis, its increasing prevalence and high comorbidity. The data on the effect of osteoarthritis on the course of comorbid conditions, as well as the influence of a number of common diseases, such as hypertension on the development of osteoarthritis, are presented. In matters of therapy, data are provided on the effectiveness of the use of glucosamine, chondroitin sulfate and diacerein. The article presents the results of studies demonstrating the pleiotropic properties of these molecules. Thus, the most important pleiotropic effects of glucosamine include a preventive role in the development of atherosclerosis, an effect on reducing the risk of general cardiovascular events by 15% and the risk of individual cardiovascular events by 9–22%. Glucosamine intake is also associated with a reduced risk of lung cancer and mortality from lung cancer. The results of large cohort studies demonstrated that glucosamine use was associated with a 17% reduction in the risk of developing DM2, as well as a lower risk of developing gout in women and a lower risk of developing dementia. The use of chondroitin sulfate increased the bone mineral density of rats with diabetes mellitus, and also relieved the symptoms of hyperglycemia, polydipsia and polyphagia caused by diabetes in rats. The article also presents the results of a study that demonstrated significant inhibition of HCT-116 xenograft tumor development in mice by suppressing proliferation and inducing apoptosis while taking chondroitin sulfate. In other studies, it has demonstrated the ability to reduce oxidative stress and increase the amount of antioxidants that are important for neuroregeneration. The use of diacerein helps to increase insulin secretion and improve metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Thus, regular intake of glucosamine, chondroitin sulfate and diacerein can affect comorbid conditions, improving their course, as well as reduce cardiovascular risks.

Keywords: osteoarthritis, therapy, pleiotropic effects, glucosamine, chondroitin sulfate, diacerein

For citation: Filatova YuS, Yaltseva NV, Leontieva EA. Pleiotropic effects of osteoarthritis therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):96–104. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-535

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

© Филатова ЮС, Яльцева НВ, Леонтьева ЕА, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — хроническое заболевание суставов, часто встречающееся среди людей среднего и пожилого возраста [1]. Его симптомы включают боль в суставах, скованность и в последующем ограничение движений [2]. Патологический процесс при ОА затрагивает хрящ, что провоцирует в дальнейшем ремоделирование субхондральной кости [1], как следствие, нарушается подвижность суставов и снижается качество жизни. Прогрессирование заболевания приводит к эндопротезированию суставов, что приносит значительный экономический ущерб для общества.

ОА является серьезной проблемой здравоохранения всего мира на протяжении последних десятилетий. Распространенность ОА зависит от пораженных суставов. Наиболее часто поражаются коленные суставы, за ним следуют суставы кистей и тазобедренные суставы [3]. Глобальные тенденции показали увеличение количества лет, прожитых с инвалидностью из-за ОА на 114,5% с 1990 по 2019 г. [4]. А данные масштабного исследования продемонстрировали, что распространенность ОА увеличивается с возрастом и чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Многолетние тенденции распространенности ОА различаются в зависимости от анатомической локализации. За исключением ежегодного снижения частоты ОА кисти на 0,36%, во всех остальных трех анатомических областях наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости с ежегодным ростом на 0,32% для коленных, 0,28% для тазобедренных и 0,18% для других суставов [5]. Глобальное бремя ОА значительно возросло с 1990 по 2019 г. и, по прогнозам, будет увеличиваться в последующие годы. Высокий индекс массы тела является фактором риска развития ОА. Для предотвращения заболеваемости ОА следует принять множество мер, направленных на его коррекцию [6].

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

ОА — это заболевание с высокой коморбидностью. Так, в метаанализе, в который было включено 42 исследования из 16 стран (средний возраст участников варьировал от 51 до 76 лет), было продемонстрировано, что общая распространенность любых сопутствующих заболеваний у лиц с ОА составила 67% (95% ДИ 57–74) по сравнению с 56% (95% ДИ 44–68) у лиц без ОА. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что у лиц с ОА более вероятно наличие других хронических заболеваний [7].

Ожирение, тревога, депрессия и сердечно-сосудистые заболевания подчас являются неотъемлемыми спутниками ОА и связаны с худшими показателями WOMAC. По данным S. Zambon, ожирение, когнитивные нарушения, депрессия, заболевания периферических артерий и инсульт были связаны с замедлением ходьбы [8].

Сопутствующая патология не влияла на функциональные ограничения и работоспособность пациентов с ОА суставов кистей, в то время как боль существенно снижала эти показатели. А тревога, депрессия, инсульт и остеопороз были связаны с показателями функционального индекса AUSCAN, отражающими более выраженные нарушения. Также депрессия и остеопороз были связаны с меньшей силой захвата кисти [9].

ОА и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными заболеваниями во всем мире среди населения в возрасте старше 50 лет [10]. В последнее десятилетие получено достаточно доказательств о наличии общих факторов риска ОА и ССЗ. Принято считать, что ОА является косвенной причиной ССЗ за счет общих молекулярных механизмов [11], снижения физической активности, депрессии и ожирения [10]. Кроме того, некоторые методы лечения ОА, такие как применение нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов, оказывают негативное влияние на течение ССЗ [12].

Самой частой коморбидной патологией пациентов с ОА является артериальная гипертензия (АГ). Так, по данным перекрестного исследования, проведенного H. Kim, было установлено, что пациенты с АГ чаще имели рентгенологический ОА по сравнению с пациентами без АГ [13]. В исследовании KNHANES (Korean National Health and Nutrition Examination Survey) с участием 17 128 пациентов было показано, что продолжительность АГ более 10 лет коррелировала с высокой частотой развития ОА [14]. По данным метаанализа, проведенного Y. Zhang, было установлено, что АГ в 2 раза повышает риск развития как рентгенологического, так и симптоматического ОА [15]. Таким образом, можно сделать вывод, что АГ является самостоятельным фактором риска развития ОА. К тому же к наиболее значимым факторам развития ОА можно отнести ожирение, АГ и гиперлипидемию [16].

По данным российских исследователей, самыми частыми коморбидными патологиями среди исследуемых пациентов с ОА являются ожирение, гипертоническая болезнь, хронический гастрит, редко встречаются хронический холецистит, варикозная болезнь нижних конечностей. Также подтверждено, что ожирение и чрезмерная физическая активность являются факторами риска развития ОА [17].

В лонгитюдном крупномасштабном популяционном когортном исследовании для изучения связи между ОА коленного сустава и ССЗ с использованием данных национального медицинского страхования среди населения Азии было проанализировано 297 165 человек старше 50 лет, которые прошли общий медицинский осмотр с 2009 по 2015 г. В группе ОА коленного сустава частота ССЗ, инфаркта миокарда, инсульта и смерти от всех причин была выше, чем в группе сравнения (показатель заболеваемости 1000 человеко-лет; ССЗ: 8,96 против 6,04, ИМ: 2,23 против 1,71, инсульт: 7,05 против 4,48, смерть от всех причин: 8,98 против 7,38 соответственно). Статистический анализ показал, что в когорте пациентов с ОА коленного сустава кумулятивная частота ССЗ, инфаркта миокарда, инсульта и смертей от всех причин была значительно выше, чем в группе сравнения. Эти результаты подчеркивают, что ОА коленного сустава может быть связан с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в национальном репрезентативном популяционном контексте [18].

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ОА являются распространенными заболеваниями, которые часто сосуществуют наряду с избыточной массой тела/ожирением [19]. В метаанализе 49 исследований с участием более 1 млн участников (n = 1 192 518) K. Louati обнаружено, что ОА и СД2 были достоверно связаны [20]. Отношение шансов (OR) СД2 в популяции с ОА по сравнению с популяцией без ОА составило 1,41 (95% ДИ 1,21, 1,65), а распространенность СД2 среди пациентов с ОА составила 14%. Общее наличие ОА в популяции с СД2 по сравнению с популяцией без СД2 (OR) составило 1,46 (95% ДИ 1,08, 1,96). В этой популяции (средний возраст 61 год) распространенность ОА среди пациентов с СД2 составила 30% (ОА кисти – 38%, ОА бедра – 12% и ОА колена – 17%) [20].

ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Подходы к терапии ОА постоянно пересматриваются, т.к. появляются новые молекулы, накапливаются данные об уже применяющихся препаратах/молекулах, в т. ч. о нежелательных явлениях, становятся доступными результаты новых рандомизированных контролируемых исследований новых методов вспомогательной терапии. Лечение ОА регламентируется в документах нескольких медицинских профессиональных международных сообществ, а на территории Российской Федерации юридическую силу имеют клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России, и стандарты терапии по заданному профилю. Как в рекомендациях, так и в стандартах в рамках медикаментозной терапии в качестве основной терапии с высоким уровнем доказательности и убедительности указаны глюкозамин, ХС и диацереин.

ГЛЮКОЗАМИН

Несмотря на продолжающиеся обсуждения эффективности глюкозамина (ГА) у пациентов с ОА, его влияние на снижение боли и улучшение функции суставов доказано во многих системных метаанализах, а данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что глюкозамин может играть определенную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [21] и снижении смертности [22]. В исследовании на животных сообщалось, что глюкозамин увеличивает продолжительность жизни за счет имитации низкоуглеводной диеты [23], а исследования на людях последовательно демонстрируют защитный эффект низкоуглеводной диеты на развитие ССЗ [24]. В других исследованиях на животных сообщалось, что противовоспалительные свойства глюкозамина могут играть профилактическую роль в развитии атеросклероза [25].

В проспективном когортном исследовании была изучена связь между привычным употреблением добавок глюкозамина и риском развития сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт) у почти полумиллиона взрослых в Британском биобанке. Также было проанализировано потенциальное изменение эффекта под влиянием других известных факторов риска ССЗ. В этом крупном проспективном исследовании обычное употребление глюкозамина было связано со снижением риска общих сердечно-сосудистых событий на 15% и отдельных сердечно-сосудистых событий на 9–22% (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС и инсульт). Такие ассоциации не зависели от традиционных факторов риска, включая пол, возраст, доход, индекс массы тела, физическую активность, здоровое питание, употребление алкоголя, статус курения, диабет, гипертонию, высокий уровень холестерина, артрит, употребление наркотиков и других пищевых добавок [26].

В когортное исследование, проведенное G. Li, были включены 439 393 участника (средний возраст 56 лет; 53% женщин) в период с 2006 по 2010 г., которые наблюдались до 2020 г. О регулярном приеме глюкозамина в начале исследования сообщили 82 603 (18,80%) участника. За время наблюдения было задокументировано 1 971 (0,45%) случай рака легких. Употребление глюкозамина было достоверно связано со снижением риска развития рака легких (отношение рисков (ОР) 0,84, 95% ДИ 0,75–0,92; p < 0,001) и смертности от рака легких (ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96; p = 0,002) в полностью скорректированных моделях. Более сильная связь между употреблением глюкозамина и снижением риска развития рака легких наблюдалась у участников с семейным анамнезом рака легких по сравнению с участниками без семейного анамнеза. Авторы, основываясь на данных этого общенационального проспективного когортного исследования, делают выводы о том, что регулярное употребление глюкозамина было в значительной степени связано со снижением риска развития рака легких и смертности от рака легких [27].

В нескольких исследованиях in vitro сообщалось, что глюкозамин изменяет метаболизм глюкозы и индуцирует резистентность к инсулину, однако эти результаты не были подтверждены в исследованиях на людях, в то время как долгосрочное клиническое исследование (3 года) применения глюкозамина с участием 212 участников показало, что в группе применявших глюкозамин наблюдался незначительный эффект снижения уровня глюкозы [28–31]. Кроме того, предыдущие исследования показывают, что глюкозамин может влиять на состояние воспаления [32, 33], которое также было связано с метаболизмом глюкозы, резистентностью к инсулину и риском развития СД2 [34].

В проспективном исследовании, проведенном H. Ma, были проанализированы 404 508 участников из Британского биобанка, которые не страдали диабетом, раком или сердечно-сосудистыми заболеваниями на исходном этапе и заполнили анкету об использовании добавок. За 8,1 года наблюдения было задокументировано 7 228 случаев СД2. Употребление глюкозамина было связано со значительно более низким риском СД2 (отношение рисков 0,83, 95% ДИ 0,78–0,89) после корректировки на возраст, пол, ИМТ, расу, факторы образа жизни, историю заболеваний и использование других добавок. Эта обратная связь была

более выражена у участников с более высоким исходным уровнем С-реактивного белка в крови, чем у участников с более низким уровнем этого маркера воспаления (p-взаимодействие = 0,02). Оценка генетического риска СД2 не изменила эту связь (p-взаимодействие = 0,99). Авторы приходят к выводу, что обычное употребление глюкозамина было связано со снижением риска развития СД2 на 17%. Эта связь не зависела от традиционных факторов риска СД2, социально-экономических факторов и использования других добавок [35].

В исследовании M. Liu было проанализировано влияние приема глюкозамина на риск развития подагры. На исходном этапе 53 433 (22,1%) женщины и 30 685 (15,8%) мужчин сообщили о постоянном употреблении глюкозамина. За средний период наблюдения 12,1 года у 1 718 (0,7%) женщин и 5 685 (2,9%) мужчин развилась подагра. После многофакторной корректировки на основные факторы риска применение глюкозамина было связано со значительно более низким риском обострения подагры у женщин (отношение рисков [ОР] 0,81, 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 0,71–0,92), но не у мужчин (ОР 1,05, 95% ДИ 0,97–1,13) по сравнению с отказом от употребления (p-взаимодействие < 0,001). Среди женщин обратная связь между употреблением глюкозамина и подагрой была сильнее у участниц, принимавших диуретики (ОР 0,64, 95% ДИ 0,50–0,81), чем у тех, кто не принимал диуретики (ОР 0,89, 95% ДИ 0,77–1,03; p-взаимодействие = 0,015). Более того, показатели генетического риска подагры существенно не изменили связь между употреблением глюкозамина и риском обострения подагры у мужчин (p-взаимодействие = 0,548) или женщин (p-взаимодействие = 0,183). Авторы приходят к выводам, что регулярное употребление глюкозамина было связано с более низким риском развития подагры у женщин, но не у мужчин [36].

В популяционное проспективное когортное исследование, в котором оценивали смертность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рака, заболеваний органов дыхания и пищеварения, были включены 495 077 женщин и мужчин (средний возраст 56,6 (8,1) года) из исследования Британского биобанка. Участники были набраны с 2006 по 2010 г. и находились под наблюдением до 2018 г. На исходном этапе 19,1% участников сообщили о регулярном употреблении добавок с глюкозамином. За период наблюдения в среднем 8,9 года (IQR 8,3–9,7 года) было зарегистрировано 19 882 случая смерти от всех причин, включая 3 802 случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, 8 090 случаев смерти от рака, 3 380 случаев смерти от респираторных заболеваний и 1 061 случай смерти от заболеваний пищеварительной системы. В многофакторных скорректированных анализах ЧСС, связанные с употреблением глюкозамина, составили 0,85 (95% ДИ 0,82–0,89) для смертности от всех причин, 0,82 (95% ДИ 0,74–0,90) – для смертности от ССЗ, 0,94 (95% ДИ 0,88–0,99) – для смертности от рака, 0,73 (95% ДИ 0,66–0,81) – для смертности от респираторных заболеваний и 0,74 (95% ДИ 0,62–0,90) – для смертности от болезней органов пищеварения. Обратная связь употребления глюкозамина со смертностью от всех причин, по-видимому, была несколько сильнее среди курильщиков, которые курят в настоящее время, чем среди тех, кто не курит в настоящее время (p = 0,00080). Таким образом, регулярный прием глюкозамина был связан с более низкой смертностью от всех причин, включая рак, ССЗ, респираторные и пищеварительные заболевания [37].

В лонгитюдном когортном рандомизированном исследовании, проведенном J. Zheng, за период наблюдения в течение 8,9 года было зарегистрировано 2 458 случаев деменции от всех причин, 924 случая болезни Альцгеймера (БА) и 491 случай сосудистой деменции. При многофакторном анализе коэффициенты риска (HR) у пациентов, принимавших глюкозамин, развития деменции от всех причин, БА и сосудистой деменции составили 0,84 (95% ДИ 0,75–0,93), 0,83 (95% ДИ 0,71–0,98) и 0,74 (95% ДИ 0,58–0,95) соответственно. Обратная связь между употреблением глюкозамина и БА оказалась сильнее среди участников в возрасте до 60 лет, чем среди лиц в возрасте старше 60 лет (p = 0,04 для сравнения). Генотип APOE не изменял эту связь (p > 0,05 для определения взаимодействия). Авторы предполагают причинно-следственную связь между употреблением глюкозамина и более низким риском развития деменции. Многомерный статистический анализ показал, что прием глюкозамина продолжал защищать от деменции после контроля приема витаминов (деменция от всех причин, ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,95; АД, ОР 0,78, 95% ДИ 0,72–0,85; сосудистая деменция, ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,94). Авторы приходят к выводам, что результаты этой крупномасштабной когорты свидетельствуют о потенциальных причинно-следственных связях между употреблением глюкозамина и более низким риском развития деменции. Эти результаты требуют дальнейшей проверки с помощью рандомизированных контролируемых исследований [38].

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

ХС является одним из пяти классов гликозаминогликанов, другими являются гепарансульфат, кератансульфат, дерматансульфат и гиалуроновая кислота [39]. Гликозаминогликаны представляют собой длинные линейные полисахариды, которые содержат повторяющуюся дисахаридную единицу, состоящую из аминосахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина) и уроновой (глюкуроновой или идуроновой) кислоты или галактозы [40]. Различные сульфатированные остатки (за исключением гиалуроновой кислоты) регулируют их биологические функции [40].

Сообщалось, что ХС оказывает противовоспалительное и антипсориазное действие, повышает иммунитет, снижает уровень липидов в крови и обладает противоопухолевыми свойствами [41–45].

По данным исследования, проведенного P. Melgar-Lesmes, при лечении мышей с ожирением, индуцированным диетой, применение ХС уменьшало образование

пенистых клеток в атероматозных бляшках артериальных бифуркаций на 62,5%, сывороточную концентрацию IL-1β на 70%, TNF-α на 82% и отдельных хемокинов на 25–35%. Культуры коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов, стимулированные TNF-α, секретировали меньше провоспалительных цитокинов в присутствии ХС ($p < 0,01$). ХС снижал активацию сигнального пути TNF-α в эндотелиальных клетках (снижение pErk на 36% и NFkB на 33%) и миграцию активированных моноцитов к воспаленным эндотелиальным клеткам в трансвеллах (81 ± 6 против 13 ± 2, $p < 0,001$). ХС препятствует провоспалительной активации моноцитов и эндотелиальных клеток, стимулируемой TNF-α, таким образом, уменьшая распространение воспаления и предотвращая образование атеросклеротических бляшек [41].

Опираясь на результаты исследований, в которых было продемонстрировано, что ХС обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и пребиотическими свойствами, K. Manohar et al. провели экспериментальное исследование эффективности применение ХС на модели некротизирующего энтероколита у мышей, которое показало, что добавление ХС улучшило экспериментальный результат [46, 47]. Данные исследования свидетельствуют о том, что добавление ХС улучшает исходы при некротизирующем энтероколите, терапия ХС улучшает цитокиновый профиль кишечника, и дальнейшие эксперименты позволят изучить механистическую роль ХС в изменении иммунных путей при этом заболевании [48].

В исследовании, проведенном S. Qi, было продемонстрировано, что ХС ингибировал остеокластогенез, липогенез костного мозга, уменьшал окислительный стресс, подавлял воспалительные цитокины у крыс с СД1. Уровни других маркеров костного обмена в сыворотке крови, таких как RANKL, CTX-1 и ALP, были выше в группе больных СД1 по сравнению с контролем ($p < 0,01$), которые были значительно снижены в группах ХС, что указывает на то, что ХС может регулировать костный обмен крыс с СД1. После 10 нед. приема ХС трабекулярная структура кости была восстановлена. Данные микрокомпьютерной томографии показали, что объем кортикальной кости, площадь костной поверхности, количество костных трабекул и объем кости в группе больных СД1 были значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). После 10 нед. приема ХС вышеуказанные показатели были скорректированы и различия были значительными по сравнению с группой больных СД. Таким образом, ХС увеличивал минеральную плотность костной ткани крыс с СД, а также облегчал симптомы гипергликемии, полидипсии и полифагии, вызванные диабетом, у крыс с СД. На основании результатов авторы приходят к выводам, что ХС может быть использован для разработки функциональных продуктов питания с антидопинговыми свойствами и диетических вмешательств при диабете [49].

Исследование in vitro показало, что ХС может дозозависимым образом ингибировать пролиферацию клеточной линии рака толстой кишки человека HCT-116, что было связано с остановкой клеточного цикла. Кроме того, ХС также приводил к обширному клеточному апоптозу в клетках рака толстой кишки HCT-116. Между тем исследование in vivo показало, что лечение ХС значительно ингибировало развитие опухоли ксенотрансплантата HCT-116 у мышей посредством подавления пролиферации и индукции апоптоза. Кроме того, механистическое исследование продемонстрировало, что индукция апоптоза была в основном обусловлена активацией митохондриального пути, связанного с семейством Bcl-2 [50].

В исследовании, проведенном O. Olaseinde, крысам после перевязки седалищного нерва перорально вводился ХС (600 и 900 мг/кг в течение 21 дня), что приводило к значительному ($p < 0,05$) подавлению аллодинии (холодовой и механической) и тепловой гипералгезии. Перекисное окисление липидов, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), С-реактивный белок (CRP) и окислительный стресс были снижены на фоне терапии. ХС также снижал уровень интерлейкина-6 (IL), оксида азота, общей антиоксидантной способности. Ноцицептивные поведенческие исследования и гистологические данные показали значительное улучшение в группах, получавших ХС. Он также продемонстрировал способность снижать окислительный стресс и увеличивать количество антиоксидантов, которые важны для нейрорегенерации [51].

ДИАЦЕРЕИН

Начиная с 1982 г. в нескольких исследованиях диацереин был апробирован для лечения ОА, а с 1994 г. препарат продается по всему миру [52]. На основании результатов нескольких исследований было высказано предположение, что диацереин является медленно действующим, изменяющим симптомы и, возможно, заболевание/структуру лекарственным средством при ОА.

Основным механизмом действия диацереина является ингибирование системы интерлейкина-1β (IL-1β) и связанной с ней последующей передачи сигналов [53]. Было показано, что диацереин влияет на активацию IL-1β за счет снижения продукции IL-1-превращающего фермента [54], а также на чувствительность к IL-1 за счет снижения уровня рецептора IL-1 на клеточной поверхности хондроцитов и косвенного увеличения продукции антагониста рецептора IL-1 [55]. Также может быть затронута продукция IL-1β, поскольку было показано, что диацереин ингибирует индуцированную IL-1β активацию фактора транскрипции NF-κB, который стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов. Было подтверждено снижение уровня IL-1 в синовиальной жидкости пациентов с ОА коленного сустава.

Диацереин ингибирует in vitro продукцию IL-1 и снижает содержание матриксных металлопротеиназ (ММП) в хряще человека при ОА. Он также стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Блокируя синтез и активность IL-1, диацереин действует на премембранном и постмембранном уровнях клетки. На премембранном уровне он уменьшает количество IL-1-рецепторов на поверхности хондроцитов, что приводит к снижению чувствительности клеток к действию цитокина. Внутриклеточно диацереин блокирует

активацию и транслокацию ядерного фактора NF-kB, угнетая таким образом экспрессию NF-kB-зависимых генов, ответственных за продукцию цитокинов: IL-1, IL-β, TNF-α, оксида азота и ММП. На моделях ОА у животных диацереин эффективно уменьшал синовиальное воспаление и повреждение хряща.

Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что диацереин действует не только на хрящ, но и на все ткани, участвующие в патогенезе ОА, включая синовиоциты, синовиальную мембрану, субхондральную кость и хондроциты. Помимо своего ингибирующего действия на IL-1, диацереин снижает другие важные медиаторы, такие как металлопротеиназы, оксид азота, ADAMTS-4 (дезинтеграция и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина) и ADAMTS-5 [53].

Помимо своих противовоспалительных свойств, диацереин, как было показано, оказывает антикатаболическое и проаболическое действие на хрящ и синовиальную оболочку, а также защитное действие против ремоделирования субхондральной кости. На основании исследований, продемонстрировавших эффективность диацереина, ESCEO приходит к выводу, что баланс пользы и риска диацереина остается положительным при симптоматическом лечении ОА тазобедренного и коленного суставов. Кроме того, как и другие системные препараты, ESCEO позиционирует диацереин как фармакологическое фоновое средство для лечения ОА первой линии, особенно для пациентов, которым противопоказаны НПВП или парацетамол [56].

В метаанализ, проведенный F. Zeng, были включены 12 РКИ с участием 1 732 пациентов. Результаты показали, что диацереин обладает сопоставимой эффективностью с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в снижении показателей боли, таких как индекс ОА университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) (SMD = 0,09, 95% ДИ [-0,10, 0,28], p = 0,34) и визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (SMD = -0,19, 95% ДИ [-0,65, 0,27], p = 0,42). Однако диацереин превосходил НПВП с точки зрения глобальной оценки эффективности как пациентами, так и исследователями (пациенты: 1,97, 95% ДИ [1,18, 3,29], p = 0,01; исследователи: 2,18, 95% ДИ [0,99, 4,81], p = 0,05) в конце лечения и устойчивой эффективности в снижении показателей WOMAC и ВАШ через четыре недели после лечения. Более того, не было выявлено существенной разницы в частоте нежелательных явлений между группами диацереина и НПВП. Авторы проходят к выводам, что результаты этого исследования позволяют предположить, что диацереин потенциально можно рассматривать как фармакологическое средство со значительной эффективностью для лечения пациентов, страдающих ОА, предлагая потенциально альтернативную стратегию лечения для тех пациентов, которым противопоказан прием НПВ [57].

Известно, что диацереин ингибирует синтез и активность провоспалительных цитокинов, уменьшает инфильтрацию макрофагами жировой ткани и, таким образом, повышает чувствительность к инсулину и передачу сигналов. Опираясь на эти данные, J. Jangsiripornpakorn et al. провели исследование, чтобы определить эффективность низких доз диацереина в улучшении гликемического контроля у пациентов с СД2 с неадекватным гликемическим контролем и выявить метаболические детерминанты такого улучшения при рандомизации 25 пациентов с СД2 с плохим контролем гликемии, несмотря на лечение по крайней мере тремя сахароснижающими препаратами, для приема диацереина по 50 мг один раз в день (n = 18) или плацебо (n = 17) в течение 12 нед. Изменения гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали на 4-й и 12-й нед. Уровни HbA1c были значительно снижены по сравнению с исходным уровнем в группе диацереина через 12 нед. (-0,6%, p < 0,05), тогда как уровни глюкозы в плазме крови натощак достоверно снижены не были (-18,9 мг/дл, p = 0,06). Статистический анализ продемонстрировал связь между содержанием треоизоцитриновой кислоты (ICA) в сыворотке крови и ответом HbA1c в группе диацереина. После корректировки сывороточный высокочувствительный С-реактивный белок по-прежнему был значимо связан с изменением уровня HbA1c [58].

Ряд исследований противовоспалительного средства диацереина, проведенных у пациентов с СД2, показали улучшение метаболического контроля как у пациентов, не получавших медикаментозное лечение [59], так и у пациентов, получавших сахароснижающую терапию. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании на 40 взрослых пациентах с СД2, не принимающих лекарств, оценивался метаболический профиль, включающий IL-1β, TNF-α, IL-6 и уровни инсулина натощак, до терапии и через 2 мес. после нее. После рандомизации 20 пациентов получали диацереин (50 мг один раз в день) в течение первых 15 дней и дважды в день в течение дополнительных 45 дней. Остальные пациенты получали плацебо. После введения диацереина наблюдалось значительное увеличение первой (102 ± 63 против 130 ± 75 пмоль/л; p < 0,01), поздней (219 ± 111 против 280 ± 135 пмоль/л; p < 0,01) и общей секреции инсулина (178 ± 91 против 216 ± 99 пмоль/л; p < 0,01), секреции без изменения чувствительности к инсулину. После введения диацереина наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы натощак (7,9 ± 1,4 по сравнению с 6,8 ± 1,0 ммоль/л; p < 0,01) и уровня A1C (8,3 ± 1,0 по сравнению с 7,0 ± 0,8%; p < 0,001). В вышеупомянутых оценках не было выявлено существенных изменений после приема плацебо. Таким образом, секреция инсулина увеличилась, а метаболический контроль улучшился после введения диацереина у не применяющих лекарств пациентов с СД2 [60].

Кроме того, диацереин замедляет ухудшение метаболического контроля у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек. Диацереин предотвращал повышение уровня глюкозы в крови до уровня, наблюдаемого в группе плацебо (p = 0,04), улучшая метаболический контроль на 74%, снижая 24-часовое диастолическое АД, ночное систолическое и диастолическое АД по сравнению с группой плацебо. Среди пациентов с СД2 и ХБП диацереин не оказывает влияния на СКФ, но замедляет ухудшение метаболического контроля и связан со снижением ночного систолического и диастолического артериального давления. [61].

В двойное слепое параллельное плацебо-контролируемое исследование включили 72 участников, которым случайным образом назначили диацереин в дозе 50 мг или плацебо на 12 нед. Первичной конечной точкой было межгрупповое различие в изменении уровня HbA1c. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших метаболического контроля [HbA1c ≤ 7,0% (53 ммоль/моль)] и изменения медиаторов воспаления. У участников группы диацереина наблюдалось большее снижение среднего уровня HbA1c по сравнению с плацебо (-0,98; 95% ДИ от -2,02 до 0,05, p = 0,06) независимо от сопутствующих факторов. Разница в уровне HbA1c составила -1,3 (95% ДИ от -2,3 до -0,4) в пользу диацереина (p = 0,007) у пациентов с длительностью СД < 14 лет по сравнению с 0,05 (от -0,7 до 0,8; p = 0,9) у пациентов с большей продолжительностью. В группе диацереина количество участников с самым низким уровнем TNF-α увеличилось на 50% (≤1,46 пг/мл). Таким образом, у пациентов с давно установленным СД2, находящихся на длительном лечении сахароснижающими средствами, диацереин улучшает метаболический контроль, измеряемый по уровню HbA1c, и оказывал благоприятное влияние на профиль воспаления [62].

За последнее время были опубликованы исследования, свидетельствующие не только о позитивном влиянии диацереина на углеводный и липидный обмен, о его гепатопротективных и противоопухолевых свойствах, но и о положительном влиянии на функцию щитовидной железы, снижение риска развития язвенного колита, почечной недостаточности, течение язвы желудка, а также о позитивной роли в лечении заболеваний пародонта и буллезного эпидермолиза [63]. В открытом проспективном когортном исследовании, включавшем 47 пациентов в возрасте 44–69 лет с ОА КС I–II стадии, опираясь на предшествующие исследования, продемонстрировавшие способность диацереина уменьшать синтез провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, ФНО-α), и гипотезу об участии воспалительных изменений в патогенезе ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда, было проведено экспериментальное исследование, в котором сделан вывод об улучшении желудочкового ремоделирования при приеме диацереина за счет частичного блокирования пути ядерного фактора транскрипции [64]. Несмотря на то что диацереин позиционируется как противовоспалительный препарат, на протяжении более чем 20 лет применения диацереина не зарегистрировано ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома или других острых сосудистых катастроф. Эти данные свидетельствуют об отсутствии сердечно-сосудистых нежелательных реакций у этого препарата и позволяют рекомендовать его пациентам с ОА и сердечно-сосудистой коморбидностью, особенно в случае наличия противопоказаний для назначения НПВП [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА является достаточно распространенным заболеванием, и, по данным масштабных когортных и популяционных исследований, его частота прогрессивно растет. Глобальное бремя ОА значительно возросло с 1990 по 2019 г. и, по прогнозам, будет увеличиваться в последующие годы. По данным российских исследователей, самыми частыми коморбидными патологиями среди исследуемых пациентов с ОА являются ожирение, гипертоническая болезнь, хронический гастрит и т. д. Высокая коморбидность ОА затрудняет терапию боли ввиду высоких рисков при назначении НПВП. Терапия ОА регламентирована многочисленными профессиональными сообществами, в большинстве которых в качестве основной терапии рекомендованы препараты из группы SYSADOA (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – симптоматические медленно действующие препараты для лечения ОА). Среди них лидирующую позицию с высоким уровнем достоверности в клинических рекомендациях по лечению ОА различной локализации занимают глюкозамин, ХС и диацереин. За годы их применения накоплен большой объем клинических исследований и системных метаанализов, демонстрирующих эффективность и безопасность их применения при ОА. В последние годы возрос интерес к возможным плейотропным эффектам этих молекул. Учитывая данные исследований, приведенных в статье, можно сделать вывод о важности раннего назначения и регулярного приема препаратов из группы SYSADOA, особенно у пациентов с коморбидными состояниями. Регулярный прием глюкозамина, ХС и диацереина может влиять на коморбидные состояния, улучшая их течение, а также снижать сердечно-сосудистые риски. В данной статье мы привели данные исследований, продемонстрировавших ряд плейотропных эффектов глюкозамина, ХС и диацереина, предполагая, что их количество в ближайшие годы значительно увеличится.

Поступила / Received 25.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2024
Принята в печать / Accepted 01.11.2024

Список литературы / References

1. Sacitharan PK. Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem*. 2019;91:123–159. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_6.
2. Mahmoudian A, Lohmander LS, Mobasheri A, Englund M, Luyten FP. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee — time for action. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):621–632. https://doi.org/10.1038/s41584-021-00673-4.
3. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220–233. https://doi.org/10.1002/art.41142.
4. 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.
5. Long H, Liu Q, Yin H, Wang K, Diao N, Zhang Y et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1172–1183. https://doi.org/10.1002/art.42089.
6. Chen X, Tang H, Lin J, Zeng R. Temporal trends in the disease burden of osteoarthritis from 1990 to 2019, and projections until 2030. *PLoS ONE*. 2023;18(7):e0288561. https://doi.org/10.1002/art.42089.
7. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Art-hritis Care Res*. 2020;72(7):991–1000. https://doi.org/10.1002/acr.24008.
8. Zambon S, Siviero P, Denkinger M, Limongi F, Victoria Castell M, van der Pas et al.; Eposa Research Group. Role of Osteoarthritis, Comorbidity,

and Pain in Determining Functional Limitations in Older Populations: European Project on Osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(6):801–810. https://doi.org/10.1002/acr.22755.
9. Siviero P, Zambon S, Limongi F, Castell MV, Cooper C, Deeg DJ et al.; EPOSA Research Group. How Hand Osteoarthritis, Comorbidity, and Pain Interact to Determine Functional Limitation in Older People: Observations From the European Project on OSteoArthritis Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2662–2670. https://doi.org/10.1002/art.39757.
10. Corsi M, Alvarez C, Callahan LF, Cleveland RJ, Golightly YM, Jordan JM et al. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):393. https://doi.org/10.1186/s12891-018-2311-4.
11. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(4):405–414. https://doi.org/10.1111/eci.12413.
12. Кабалык МА, Невзорова ВА, Дубов ВС, Цыганков МА, Коваленко ТС. Молекулярные и клеточные эффекты внутрисуставного введения бетаметазона при экспериментальном остеоартрите. *Гений ортопедии.* 2020;26(1):65–71. https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-1-65-71. Kabalyk MA, Nevzorova VA, Dubov VS, Tsygankov MA, Kovalenko S. Molecular and cellular effects of intraarticular injection of betamethasone in experimental osteoarthritis. *Genij Ortopedii.* 2020;26(1):65–71. (In Russ.) https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-1-65-71.
13. Kim HS, Shin JS, Lee J, Lee YJ, Kim MR, Bae YH et al. Association between Knee Osteoarthritis, Cardiovascular Risk Factors, and the Framingham Risk Score in South Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE.* 2016;11(10): e0165325. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165325.
14. Bae YH, Shin JS, Lee J, Kim MR, Park KB, Cho JH et al. Association between Hypertension and the Prevalence of Low Back Pain and Osteoarthritis in Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0138790. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138790.
15. Zhang YM, Wang J, Liu XG. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine.* 2017;96(32):e7584. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007584.
16. Кабалык МА, Невзорова ВА. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):97–104. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2660. Kabalyk MA, Nevzorova VA. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: general mechanisms of development, prospects for combined prevention and therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):97–104. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2660.
17. Филимонова ОГ, Леушина ЕА. Частота сопутствующей патологии у больных остеоартрозом. *Евразийское научное объединение.* 2021;(8-2): 135–137. Режим доступа: https://elibrary.ru/ejmxvn. Filimonova OG, Leushina EA. Frequency of concomitant pathology in patients with osteoarthritis. *Eurasian Scientific Association.* 2021;(8-2): 135–137. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/ejmxvn.
18. Park D, Park YM, Ko SH, Choi YH, Min DU, Ahn JH et al Association between knee osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease and the synergistic adverse effects of lack of exercise. *Sci Rep.* 2023;13(1):2777. https://doi.org/10.1038/s41598-023-29581-1.
19. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, Hochberg M, Branco J, Bruyère O et al . Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):9–19. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.01.005.
20. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000077. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000077
21. Sibbritt D, Adams J, Lui CW, Broom A, Wardle J. Who uses glucosamine and why? A study of 266,848 Australians aged 45 years and older. *PLoS ONE.* 2012;7:e41540. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041540.
22. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:593–603. https://doi.org/10.1007/s10654-012-9714-6.
23. Weimer S, Priebs J, Kuhlow D, Groth M, Priebe S, Mansfeld J et al. D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nat Commun.* 2014;5:3563. https://doi.org/10.1038 /ncomms4563.
24. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:309–318. https://doi.org/10.7326/M14-0180.
25. Yao D, Xu L, Xu O, Li R, Chen M, Shen H et al. O-Linked β-N-Acetylglucosamine Modification of A20 Enhances the Inhibition of NF-κB (Nuclear Factor-κB) Activation and Elicits Vascular Protection After Acute Endoluminal Arterial Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):1309–1320. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310468.
26. Ma H, Li X, Sun D, Zhou T, Ley SH, Gustat J et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ.* 2019;365:l1628. https://doi.org/10.1136/bmj.l1628.
27. Li G, Zhang X, Liu Y, Zhang J, Li L, Huang X et al. Relationship between glucosamine use and the risk of lung cancer: data from a nationwide prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2101399. https://doi.org/10.1183/13993003.01399-2021.
28. Robinson KA, Sens DA, Buse MG. Pre-exposure to glucosamine induces insulin resistance of glucose transport and glycogen synthesis in isolated rat skeletal muscles. Study of mechanisms in muscle and in rat-1 fibroblasts overexpressing the human insulin receptor. *Diabetes.* 1993;42(9):1333–1346. https://doi.org/10.2337/diab.42.9.1333.
29. Patti ME, Virkamäki A, Landaker EJ, Kahn CR, Yki-Järvinen H. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine in vivo induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle. *Diabetes.* 1999;48(8):1562–1571. https://doi.org/10.2337/diabetes.48.8.1562
30. Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S, Mooradian AD, Haas MJ, McPherson T. The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2800–2803. https://doi.org/10.2337/dc07-0545.
31. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001;357(9252):251–256. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
32. Yomogida S, Hua J, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine suppresses interleukin-8 production and ICAM-1 expression by TNF-alpha-stimulated human colonic epithelial HT-29 cells. *Int J Mol Med.* 2008;22(2):205–211. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18636175.
33. Azuma K, Osaki T, Wakuda T, Tsuka T, Imagawa T, Okamoto Y, Minami S. Suppressive effects of N-acetyl-D-glucosamine on rheumatoid arthritis mouse models. *Inflammation.* 2012;35(4):1462–1465. https://doi.org/10.1007/s10753-012-9459-0.
34. Hu FB, Stampfer MJ. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1715–1716. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000094360.38911.71.
35. Ma H, Li X, Zhou T, Sun D, Liang Z, Li Y et al. Glucosamine Use, Inflammation, and Genetic Susceptibility, and Incidence of Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020;43(4):719–725. https://doi.org/10.2337/dc19-1836.
36. Liu M, Ye Z, Zhang Y, Yang S, Wu Q, Zhou C et al. Associations of habitual glucosamine supplementation with incident gout: a large population based cohort study. *Biol Sex Differ.* 2022;13(1):52. https://doi.org/10.1186/s13293-022-00461-z.
37. Li ZH, Gao X, Chung VC, Zhong WF, Fu Q, Lv YB et al Associations of regular glucosamine use with all-cause and cause-specific mortality: a large prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):829–836. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217176.
38. Zheng J, Ni C, Zhang Y, Huang J, Hukportie DN, Liang B, Tang S. Association of regular glucosamine use with incident dementia: evidence from a longitudinal cohort and Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2023;21(1):114. https://doi.org/10.1186/s12916-023-02816-8.
39. Osago H, Shibata T, Hara N, Kuwata S, Kono M, Uchio Y, Tsuchiya M. Quantitative analysis of glycosaminoglycans, chondroitin/dermatan sulfate, hyaluronic acid, heparan sulfate, and keratan sulfate by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Anal Biochem.* 2014;467:62–74. https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.08.005.
40. Anower-E-Khuda MF, Kimata K. Human blood glycosaminoglycans: isolation and analysis. *Methods Mol Biol.* 2015;1229:95–103. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1714-3_10.
41. Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, Rosas E, Dreyfuss JL, Montell E et al. Treatment With Chondroitin Sulfate to Modulate Inflammation and Atherogenesis in Obesity. *Atherosclerosis.* 2016;24 5:82–87. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016
42. Vergés J, Montell E, Herrero M, Perna C, Cuevas J, Dalmau J et al. Clinical and Histopathological Improvement of Psoriasis With Oral Chondroitin Sulfate: A Serendipitous Finding. *Dermatol Online J.* 2005;11(1):31–44. https://doi.org/10.5070/D32zh8x3vf.
43. Hatano S, Watanabe H. Regulation of Macrophage and Dendritic Cell Function by Chondroitin Sulfate in Innate to Antigen-Sspecific Adaptive Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:232–232. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00232.
44. Seol BG, Kim JH, Woo M, Song YO, Choi YH, Noh JS et al. Skate Cartilage Extracts Containing Chondroitin Sulfate Ameliorates Hyperlipidemia-Induced Inflammation and Oxidative Stress in High Cholesterol Diet-Fed LDL Receptor Knockout Mice in Comparison With Shark Chondroitin Sulfate. *Nutr Res Pract.* 2020;14(3):175–187. https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.3.175.
45. Pudełko A, Wisowski G, Olczyk K, Koźma EM. The Dual Role of the Glycosaminoglycan Chondroitin-6-Sulfate in the Development, Progression and Metastasis of Cancer. *FEBS J.* 2019;286(10):1815–1837. https://doi.org/10.1111/febs.14748.
46. Knowles TA, Hosfield BD, Pecoraro AR, Li H, Shelley WC, Markel TA. It's all in the milk: chondroitin sulfate as potential preventative therapy for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2021;89(6):1373–1379. https://doi.org/10.1038/s41390-020-01125-7.
47. Shmagel A, Demmer R, Knights D, Butler M, Langsetmo L, Lane NE, Ensrud K. The Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Gut Microbial Composition: A Systematic Review of Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients.* 2019;11(2):294. https://doi.org/10.3390/nu11020294.
48. Manohar K, Hosfield BD, Mesfin FM, Colgate C, Shelley WC, Liu J et al Chondroitin sulfate supplementation improves clinical outcomes in a murine model of necrotizing enterocolitis. *Physiol Rep.* 2023;11(17):e15819. https://doi.org/10.14814/phy2.15819.

49. 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*. 2021;12:759843. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.759843.
50. Wu R, Shang N, Gui M, Yin J, Li P. Sturgeon (*Acipenser*)-Derived Chondroitin Sulfate Suppresses Human Colon Cancer HCT-116 Both In Vitro and In Vivo by Inhibiting Proliferation and Inducing Apoptosis. *Nutrients*. 2020;12(4):1130. https://doi.org/10.3390/nu12041130.
51. Olaseinde OF, Owoyele BV. Chondroitin sulfate produces antinociception and neuroprotection in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing anti-inflammatory molecules and reducing oxidative stress. *Int J Health Sci*. 2021;15(5):3–17 Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548858.
52. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899–1906. https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1899.
53. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(2):95–104. https://doi.org/10.1177/1759720X09359104.
54. Moldovan F, Pelletier JP, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthr Cartil*. 2000;8(3):186–196. https://doi.org/10.1053/joca.1999.0289.
55. Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthr Cartil*. 1999;7(3):272–280. https://doi.org/10.1053/joca.1998.0201.
56. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016;33(2):75–85. https://doi.org/10.1007/s40266-016-0347-4.
57. Zeng F, Wang K, Duan H, Xu XT, Kuang GY, Lu M. Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):308. https://doi.org/10.1186/s13018-023-03786-6.
58. Jangsiripornpakorn J, Srisuk S, Chailurkit L, Nimitphong H, Saetung S, Ongphiphadhanakul B. The glucose-lowering effect of low-dose diacerein and its responsiveness metabolic markers in uncontrolled diabetes. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):91. https://doi.org/10.1186/s13104-022-05974-9.
59. Villar MM, Martínez-Abundis E, Preciado-Márquez RO, González-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):188–192. https://doi.org/10.1590/2359-3997000000242.
60. Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, Gonzalez-Lopez R, Santiago-Hernandez NJ. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1591–1594. https://doi.org/10.2337/dc11-0357.
61. Piovesan F, Tres GS, Moreira LB, Andrades ME, Lisboa HK, Fuchs SC. Effect of diacerein on renal function and inflammatory cytokines in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0186554. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186554.
62. Tres GS, Fuchs SC, Piovesan F, Koehler-Santos P, Pereira FDS, Camey S et al. Effect of Diacerein on Metabolic Control and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Using Antidiabetic Agents: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Res*. 2018;2018:4246521. https://doi.org/10.1155/2018/4246521.
63. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, Shamsan E, Gamah M, Al-Shaebi F et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110594. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110594.
64. Torina AG, Reichert K, Lima F, de Souza Vilarinho KA, de Oliveira PP, do Carmo HR et al. Diacerein improves left ventricular remodeling and cardiac function by reducing the inflammatory response after myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0121842. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121842.
65. Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с остеоартритом. *Современная ревматология*. 2022;16(4):98–104. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-98-104. Belyaeva IB, Mazurov VI. Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(4):98–104. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-98-104.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.С. Филатова, Н.В. Яльцева**
Концепция и дизайн исследования – **Ю.С. Филатова, Н.В. Яльцева**
Написание текста – **Ю.С. Филатова, Е.А. Леонтьева**
Сбор и обработка материала – **Ю.С. Филатова, Н.В. Яльцева**
Обзор литературы – **Е.А. Леонтьева**
Анализ материала – **Ю.С. Филатова**
Редактирование – **Ю.С. Филатова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Ю.С. Филатова**

Contribution of authors:

The concept of the article – **Yulia S. Filatova, Natalya V. Yaltseva**
Concept and design of the study – **Yulia S. Filatova, Natalya V. Yaltseva**
Text development – **Yulia S. Filatova, Elena A. Leontieva**
Collection and processing of the material – **Yulia S. Filatova, Natalya V. Yaltseva**.
Literature review – **Elena A. Leontieva**
Material analysis – **Yulia S. Filatova**
Editing – **Yulia S. Filatova**
Approval of the final version of the article – **Yulia S. Filatova**

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; y.s.filatova@mail.ru
Яльцева Наталья Викторовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; yaltzewa@yandex.ru
Леонтьева Елена Андреевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; eleo@ysmu.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the E.N. Dormidontov Department of Therapy at the Institute of Continuing Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; y.s.filatova@mail.ru
Natalya V. Yaltseva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the E.N. Dormidontov Department of Therapy at the Institute of Continuing Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; yaltzewa@yandex.ru
Elena A. Leontieva, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; eleo@ysmu.ru